



Facultad de Ciencias

Departamento de Química Orgánica

**EL GRUPO SULFINILO COMO ELEMENTO DE
ESTEREOCONTROL EN MONOFLUOROBENCILACION
NUCLEOFILA Y EN ALQUILACION Y SUSTITUCION
RADICALICA.**

Memoria que presenta

Jose Antonio Fernández Salas

para optar al grado de

Doctor en Ciencias Químicas

Madrid, 2012

Hace ahora seis años que emprendí un nuevo camino, el cual llega hoy a su fin. No diré que ha sido un camino fácil, pero han sido todas esas adversidades las que me han hecho crecer. Me han enseñado a relativizar las cosas y entender que con el trabajo, la perseverancia y mucha paciencia, al final se llega a la meta. Además de hacer que esto merezca aún más la pena, esta lucha me ha permitido compartir estos años con vosotros. Por ello me gustaría agradeceréoslo:

A José Luis, no solo porque sin ti esto no hubiera sido posible, sino por tu apoyo y darme la posibilidad de formar parte de este equipo.

A Carmen, por darme la oportunidad, por meterme el gusanillo de la investigación, pero sobre todo por la paciencia y el cariño que me has demostrado en este tiempo.

A Mercedes, mi compañera desde el principio, porque tú también lo has hecho posible.

A todos los que han tenido que soportarme en algún momento. A mis compañeros de la 4ª: a Esther, José Alemán, Leyre, Cantarero, Vanesa, Alberto Nuñez, Alberto Fraile, Cuate, Alvarado... y también a mis compañeros de otros laboratorios en especial a Bea, María, Jorge, Marcos, Manu... a todos muchas gracias por enseñarme algo cada uno, y lo más importante, por ser una válvula de escape.

Al Parra, por tu ayuda, tu amistad y porque no recuerdo ni un solo momento en el que no me haya reído contigo.

A los que habéis sido mis compañeros de la 5ª en especial a Oney, Pablo y Luis que habéis dado sentido a la palabra compañero.

A mi padre y a mi madre, porque me enseñasteis desde bien pequeño que el camino del éxito es el trabajo y el amor por la familia, por ser un modelo para mí en todos los aspectos de mi vida y por los sacrificios que habéis hecho para que hoy esté en este punto.

A mi hermano, has sido mi mejor amigo desde que tengo memoria, sé que siempre podré contar contigo.

A Gema, porque has estado siempre a mi lado desde el principio, apoyándome, consolándome, contagiándome tus ganas y siempre con una sonrisa en la cara, pero sobre todo por compartir la vida conmigo. Esto es de los dos.

A mi familia y amigos en general, a todos los que han esperado que llegara este día con ilusión. A los que creen que me dedico a abrir y cerrar botes, mirar por un microscopio, investigar enfermedades o a hacer pastillas. Me habéis transmitido esa ilusión y habéis hecho que esto mereciera aún más la pena.

Esta tesis doctoral ha sido realizada en el Departamento de Química Orgánica de la Universidad Autónoma de Madrid bajo la dirección del Dr. D. José Luis García Ruano y de la Dra. D^a M^a Carmen Maestro Rubio, Catedrático y Profesora Titular de dicha Universidad.

A mis padres y a mi hermano

A Gema

“Lo que con mucho trabajo se adquiere, más se ama”

Aristóteles

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

En esta memoria se han empleado los acrónimos y abreviaturas recomendados en la *Guidelines for Authors (The Journal of Organic Chemistry Standard Abbreviations and Acronyms)*. También se han utilizado las que figuran a continuación.

| | |
|--------------------|--|
| ac. | ácido |
| Cy | ciclohexilo |
| E ⁺ | electrófilo |
| e.d. | exceso diastereoisomérico |
| e.e. | exceso enantiomérico |
| EI | electron impact (impacto electrónico) |
| EM | espectrometría de masas |
| EMAR | espectrometría de masas de alta resolución |
| eq. | equivalentes |
| ESI | electrospray ionization (ionización por electroespray) |
| ET | estado de transición |
| KHMDS | hexametildisilazida de potasio |
| LiHMDS | hexametildisilazida de litio |
| NaHMDS | hexametildisilazida de sodio |
| Naft. | naftilo |
| mCPBA | ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico |
| pag. | página |
| P.f. | punto de fusión |
| q. | quartet (cuartete) |
| r.d. | relación diastereoisomérica |
| Rdto. | rendimiento |
| Tol/ <i>p</i> -Tol | <i>p</i> -tolilo (4-metilfenilo) |
| TTMSS | tris(trimetilsilil)silano |
| vol. | volumen |

La numeración de esquemas, figuras, tablas y citas bibliográficas presentes en esta Memoria son independientes para cada uno de los capítulos en los que se divide. Los productos llevan una numeración correlativa a lo largo de toda la Memoria. Las citas bibliográficas se pueden encontrar tanto a pie de página como recopiladas al final de cada capítulo.

| | |
|--|-----------|
| Capítulo 1. Introducción y objetivos | 1 |
| 1.1. Introducción general. El grupo sulfinilo remoto como auxiliar quiral | 2 |
| 1.1.1. El grupo sulfinilo como auxiliar quiral | 2 |
| 1.1.2. Sulfinilo en el nucleófilo. Importancia del contraión metálico de la base | 5 |
| 1.1.3. Electrófilos sulfinilados. Importancia de la quelación con un ácido de Lewis | 12 |
| 1.1.3.1. Adiciones conjugadas | 13 |
| 1.2. Introducción general: Reacciones radicalicas | 15 |
| 1.2.1. Aspectos generales de las reacciones radicalicas | 15 |
| 1.2.2. Iniciación | 20 |
| 1.2.2.1. Iniciadores radicalicos | 20 |
| 1.2.3. Propagadores de cadena | 28 |
| 1.2.4. Reacciones radicalicas estereoselectivas | 30 |
| 1.2.4.1. Reacciones intermoleculares diastereoselectivas controladas por el sustrato. Radicales acíclicos | 32 |
| 1.2.4.2. Reacciones radicalicas enantioselectivas | 39 |
| 1.2.5. El grupo sulfinilo en reacciones radicalicas | 41 |
| 1.3. Objetivos generales | 43 |
| 1.4. Bibliografía | 45 |
| Capítulo 2. Reactividad de 2-<i>p</i>-tolilsulfinil bencilcarbaniones α-fluorados: Fluorobencilación estereocontrolada de vinil sulfonas y ésteres α,β-insaturados. | 52 |
| 2.1 Antecedentes | 53 |
| 2.1.1. Introducción | 53 |
| 2.1.2 Síntesis de compuestos alquílicos monofluorados | 55 |
| 2.1.2.1. Formación del enlace C-F con reactivos de fluoración | 56 |
| 2.1.2.2. Formación de compuestos monofluorados por transformación de otros que ya poseen un átomo de flúor. | 62 |
| 2.1.2.3. Formación de enlaces C-C con “building blocks” fluorados. Monofluoroalquilaciones | 65 |
| 2.2 Objetivos | 76 |
| 2.3 Resultados | 77 |
| 2.3.1. Síntesis de los productos de partida | 77 |

| | |
|---|----------------|
| 2.3.2. Reacciones con vinil sulfonas | 78 |
| 2.3.2.1. Adición de (S)-1 a vinil sulfonas | 78 |
| 2.3.2.2. Funcionalización de los aductos fluorados y reacciones de desulfonilación | 82 |
| 2.3.3. Reacciones con esteres α,β -insaturados | 85 |
| 2.3.3.1. Adición de (S)-1 a esteres α,β -insaturados | 85 |
| 2.3.3.2. Reacciones de desulfonilación | 88 |
| 2.3.4. Determinación de la configuración | 89 |
| 2.3.5. Propuesta mecanística | 90 |
| 2.4 Parte experimental | 94 |
| 2.4.1. Técnicas generales | 94 |
| 2.4.2. Disolventes y reactivos | 96 |
| 2.4.3. Síntesis de los productos de partida | 97 |
| 2.4.3.1. Síntesis de vinil sulfonas | 98 |
| 2.4.3.2. Síntesis de los esteres α,β -insaturados | 101 |
| 2.4.4. Reacciones con vinil sulfonas | 104 |
| 2.4.4.1. Adición conjugada de (S)-1 a vinil sulfonas | 104 |
| 2.4.4.2. Desulfonilación | 114 |
| 2.4.5. Reacciones con esteres α,β -insaturados | 116 |
| 2.4.5.1. Adición conjugada de (S)-1 a esteres α,β -insaturados | 116 |
| 2.4.5.2. Desulfonilación de aductos esterificados | 123 |
| 2.4.5.3. Síntesis del derivado deuterado 14 | 126 |
| 2.5 Bibliografía | 127 |
| Capítulo 3. Adición radicalica conjugada a (S)-1-metiliden-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]alcan-2-onas y a (S)-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas | 131 |
| 3.1. Antecedentes | 132 |
| 3.1.1. Introducción | 132 |
| 3.1.2. Adiciones radicalicas intermoleculares conjugadas a carbonilos α,β -insaturados | 133 |
| 3.1.2.1. Adiciones controladas por el sustrato | 134 |
| 3.1.2.2. Auxiliares quirales | 135 |
| 3.1.2.3. Catálisis quiral | 138 |

| | |
|--|-----|
| 3.1.3. Reacciones de adición radicalica conjugada-captación polar | 144 |
| 3.1.4. Adiciones conjugadas intermoleculares a vinil sulfóxidos | 146 |
| 3.2. Objetivos | 151 |
| 3.3. Resultados | 153 |
| 3.3.1. Síntesis de las enonas de partida | 153 |
| 3.3.1.1. Síntesis de (S)-1-metiliden-1-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]alcan-2-onas (enonas tipo I) | 153 |
| 3.3.1.2. Síntesis de (S)-1-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas (enonas tipo II) | 153 |
| 3.3.2. Adiciones radicalicas a enonas tipo I | 154 |
| 3.3.2.1. Condiciones de la adición radicalica | 154 |
| 3.3.2.2. Reacción con otros yoduros de alquilo. Influencia del precursor radicalico en la adición conjugada. | 162 |
| 3.3.2.3. Aceptores radicalicos. Influencia de la sustitución de la sulfinil enona | 164 |
| 3.3.2.4. Reacciones radicalicas de adición-alilación o de captación de enolato | 165 |
| 3.3.3. Adición radicalico-polar al (S)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-al (26). | 167 |
| 3.3.4. Reacciones radicalicas a enonas tipo II | 168 |
| 3.3.5. Reacciones de desulfinilación | 173 |
| 3.3.6. Asignación configuracional | 174 |
| 3.3.7. Propuesta mecanística | 176 |
| 3.4. Parte experimental | 181 |
| 3.4.1. Síntesis de sustratos de partida | 181 |
| 3.4.1.1. Síntesis de (S)-1-2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)bencilcetonas | 181 |
| 3.4.1.2. Síntesis de (S)-1-alquil(ó aril)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-onas (enonas tipo I) y del (S)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-al. | 183 |
| 3.4.1.3. Síntesis de (S)-1-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-ona (enonas tipo II) | 187 |
| 3.4.2. Adición radicalica conjugada a (S)-1-alquil(ó aril)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-onas | 193 |
| 3.4.3. Adición radicalica conjugada y alilación del (S)-2-[2-(<i>p</i> -tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-al (26). | 201 |

| | |
|---|----------------|
| 3.4.4. Adición radicalica conjugada a (S)-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas | 203 |
| 3.4.5. Reacciones de reduccion y desulfinilacion | 206 |
| 3.5. Bibliografia | 210 |
| Capítulo 4. Adiciones radicalicas diastereoselectivas a N-terc-butilsulfinilimas | 213 |
| 4.1. Antecedentes | 214 |
| 4.1.1. Introduccion | 214 |
| 4.1.2. Iminas portadoras de auxiliares quirales. Adicion nucleofila estereoselectiva de carbaniones no estabilizados | 215 |
| 4.1.2.1. N-p-tolilsulfinil iminas (XI) | 217 |
| 4.1.2.2. N-terc-butilsulfinil iminas (XII) | 219 |
| 4.1.3. Iminas aquirales: catálisis quiral | 224 |
| 4.1.3.1. Catálisis metalica quiral | 225 |
| 4.1.3.2. Ácidos de Brønsted quirales | 227 |
| 4.1.4 Adicciones radicalicas a compuestos con doble enlace C=N | 229 |
| 4.1.4.1. Version racémica | 229 |
| 4.1.4.2. Version asimétrica | 234 |
| 4.2. Objetivos | 242 |
| 4.3 Resultados | 243 |
| 4.3.1. Síntesis de las N-sulfinilimas de partida | 243 |
| 4.3.2. Reaccion de adicion radicalica | 245 |
| 4.3.2.1. Influencia del sustituyente del grupo sulfinilo | 245 |
| 4.3.2.2. Influencia del precursor radicalico | 249 |
| 4.3.3. Síntesis de yoduros precursores | 251 |
| 4.3.4. Estudio de la reaccion con yoduros como precursores radicalicos | 252 |
| 4.3.5. Aceptores radicalicos arílicos. Influencia de la sustitucion en el anillo | 255 |
| 4.3.6. Aplicacion de la adicion radicalica a N-sulfinilimas para la síntesis de aminofenoles enantioméricamente puros | 263 |
| 4.3.7. Reacciones de desproteccion | 269 |
| 4.3.8. Asignacion configuracional | 270 |
| 4.3.9. Propuesta mecanística | 271 |
| 4.4. Parte experimental | 274 |
| 4.4.1. Síntesis de N-sulfinilimas | 274 |

| | |
|--|----------------|
| 4.4.2. Síntesis de precursores yodados | 284 |
| 4.4.3. Adición radicalica | 286 |
| 4.4.4. Desprotección de las sulfinamidas | 304 |
| 4.5. Bibliografía | 308 |
| Capítulo 5. Síntesis de benzosulfinamidas y sulfonamidas cíclicas sustituidas en posición 3 | 314 |
| 5.1. Antecedentes | 315 |
| 5.1.1. Sulfonamidas cíclicas | 315 |
| 5.1.1.1. Síntesis racémica de sultamas | 316 |
| 5.1.1.2. Síntesis enantioselectivas de sultamas | 320 |
| 5.1.2. Sulfinamidas cíclicas | 326 |
| 5.2. Objetivos | 330 |
| 5.3. Resultados | 331 |
| 5.3.1. Síntesis de sulfinamidas de partida | 331 |
| 5.3.2. Reacciones de ciclación radicalica | 338 |
| 5.3.3. Ciclación de sulfinamidas funcionalizadas | 340 |
| 5.3.4. Oxidación de sulfinilo. Síntesis de sulfonamidas cíclicas | 345 |
| 5.3.5. Asignación configuracional y propuesta mecanística | 346 |
| 5.4. Parte Experimental | 351 |
| 5.4.1. Síntesis de los sustratos de partida | 351 |
| 5.4.2. Ciclación radicalica | 360 |
| 5.4.3. Síntesis de benzosultamas | 367 |
| 5.5. Bibliografía | 375 |
| Capítulo 6. Conclusiones | 378 |
| ANEXO I. Trabajos publicados | 381 |
| ANEXO II. Listado de compuestos | 396 |
| ANEXO III. Espectros de Resonancia Magnética Nuclear | CD |
| ANEXO IV. Difracción de Rayos X | CD |

CAPÍTULO 1

Introducción: El grupo sulfinilo remoto como auxiliar quiral y reacciones radicáticas.

Objetivos generales.

1.1. INTRODUCCION GENERAL: EL GRUPO SULFINILO REMOTO COMO AUXILIAR QUIRAL

1.1.1. EL GRUPO SULFINILO COMO AUXILIAR QUIRAL

Desde que en 1926 se describió el primer sulfóxido enantioméricamente puro,¹ el grupo sulfinilo ha sido ampliamente utilizado como inductor quiral en síntesis asimétrica.² Un factor importante, que ha determinado su gran aplicabilidad, es su alta estabilidad óptica,³ y a esto hay que añadir que el átomo de azufre del sulfinilo crea un entorno asimétrico bien definido, ya que está sustituido por grupos de muy diferente naturaleza, tanto electrónica como estérica (oxígeno, un par de electrones libres y dos sustituyentes orgánicos). Estas diferencias pueden provocar fuertes restricciones conformacionales en torno al enlace C-S, determinantes de que la reacción transcurra preferentemente a través de una única conformación en la que existe una notable diferenciación estérica y/o electrónica de centros proquirales próximos. Adicionalmente, la elevada polarización del enlace S-O deja una carga parcial negativa sobre el átomo de oxígeno, que al ser un centro básico de la molécula va a ser determinante de la asociación a metales y por tanto de la restricción de libertad conformacional, sobre todo en sustratos que presenten un segundo centro coordinable. Así pues, la transferencia efectiva de información quiral del grupo sulfinilo a centros proquirales de la molécula está garantizada. A lo anterior hay que añadir la relativa facilidad con la que se puede introducir el grupo sulfinilo en la molécula⁴ y las diferentes formas en las que se puede llevar a cabo su eliminación,⁵ dando acceso a distintas funciones orgánicas.

¹ Harrison, P. W. B.; Kenyon, J.; Phillips, H. *J. Chem. Soc.* **1926**, 2079.

² Para una revisión, véase: a) Carreño, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. b) Fernandez, I.; Khair N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651. c) J. L. Garcia Ruano, J. Aleman, M. B. Cid, M. A. Fernandez-Ibañez, M. C. Maestro, R. Martín, A. M. Martín Castro en *Organosulfur Chemistry in Asymmetry Synthesis*. T. Toru, C. Bolm, Wiley-VCH: Weinheim. 2008, pag. 55. d) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc*, **2003**, vii, 328. e) Nenajdenko, V. G.; Krasovskiy, A. L.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12481. f) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5559.

³ Mislow, K.; Siegel, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319.

⁴ a) N. Khair, I. Fernández, F. Alcudia, A. Alcudia en *Advances in Sulfur Chemistry 2*, C. M. Rayner. (Ed.); JAI Press Inc.: Stamford, CT, 2000, vol. 2, pag. 57. b) J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. T. Aranda, M. M. Zarzuelo. *Org. Lett.* **2003**, 5, 75. c) Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Wilkinson, H. S. Q. K. Fang, X. Su, Z.-H. Lu, D. Magiera, C. H. Senanayake. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2032. d) M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855.

⁵ a) P. Caubère, P. Coutrot en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, pag. 835. b) D. R. Buckle, I. L. Pinto en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol.7, pag. 124. c) M. Kennedy, M. A. McKervern en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7,

Todos estos factores hacen que el grupo sulfinilo haya sido empleado como inductor quiral en reacciones muy diversas como: cicloadiciones,⁶ reducciones,⁷ hidrocianaciones⁸ y condensaciones aldólicas⁹ de compuestos carbonílicos, epoxidaciones¹⁰ y adiciones conjugadas¹¹ a dobles enlaces y reacciones de acoplamiento de Heck¹² y Pauson-Khan¹³ como más representativas.

pag. 193. d) R. Brückner en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, pag. 899.

⁶ a) Arai, Y.; Koizumi T. *Sulfur Rep.* **1993**, 15, 41 b) J. L. García Ruano, M. B. Cid en *Topics in Current Chemistry*, P. C. B. Page(Ed.), Springer: Berlín, 1999, vol. 204, pag. 1. c) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 453. d) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC*, **2002**, 4, 79. e) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3683. f) García Ruano, J. L.; González Gutiérrez, L.; Martín Castro, A. M.; Yuste, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2003. g) Montaña, A. M.; Grima, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 4769. h) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; González, G.; Martín, M. R.; Clemente, F. R.; Gordillo, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6522. i) García Ruano, J. L. Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013. j) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Sanz-Cuesta, M. J.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4315. k) García Ruano, J. L.; Alemparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1405. l) Ordóñez, M.; Guerreiro de la Rosa, V.; Alcudia, F.; Llera, J. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 871. m) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136. n) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Rosario, M. R.; González, G.; Fajardo, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8484. ñ) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1517. o) Benjamin, N. M.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 450. p) Maestro, M. C.; Fernández-Salas, J. A.; García Ruano, J. L.; Ramírez-Rodríguez, O. O.; Araya-Maturana, R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4129. q) Fernández de la Pradilla, R.; Colomer, I.; Viso, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3068.

⁷ a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez Ramos, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladiè, G. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 2120. b) Solladiè, G.; *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 443. c) Hanquet, G. Salom-Roig, X. J.; Lanners, S.; Gressot-Kempf, L.; Solladiè, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, 14, 1291. d) Nakamura, S.; Nakayama, J.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5766. e) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladiè, G. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7779. f) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladiè, G. *Org. Lett.* **2004**, 6, 297. g) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 1796. h) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Fernández-Salas, J. A.; Maestro, M. C.; Márquez-López, P.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 1200.

⁸ a) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2000**, 4, 261. b) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Laso, N. M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2507. c) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Org. Lett.* **2002**, 4, 55. d) García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Pastor, C. *J. J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7346. e) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1245.

⁹ a) García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 9462. b) García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Slawin, A. M. Z.; Page, P. C. B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6027. c) Solladiè, G.; Bauder, C.; Arce-Dubois, E.; Pasturel-Jacope, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 2923. d) Nakamura, S.; Uchiyama, Y.; Fukinbara, R.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2381. e) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron* **2006**, 62, 12297.

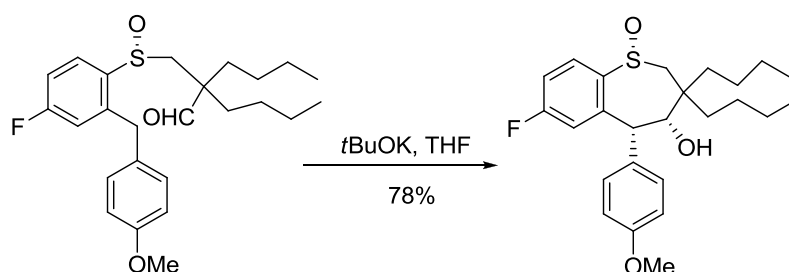
¹⁰ a) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, 2, 343. b) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4797. c) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7755. d) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Salomone, A.; Tocco, M. G.; Martín Castro, A.; García Ruano, J. L.; Torrente, E. *Tetrahedron* **2008**, 65, 383.

¹¹ a) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M. (Eds.); John Wiley & Sons: New York, 1988, pag. 823. b) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, 20, 72. c)

La mayor parte de las veces, el grupo sulfinilo ha ejercido su papel de inductor quiral desde una posición cercana al centro de reacción, es decir en procesos de inducción 1,2 y 1,3. Sin embargo, también ha demostrado su eficacia desde posiciones más alejadas del centro de reacción (inducción 1,4, 1,5 y 1,6), es decir desde posiciones remotas.^{2c}

En este capítulo se describen las aportaciones del grupo sulfinilo como inductor en distintos tipos de reacciones estereoselectivas en posiciones remotas (inducción >1,3).

En general se trata de reacciones intermoleculares en las que el grupo sulfinilo forma parte o del nucleófilo o del electrófilo, aunque como en el siguiente ejemplo de reacción intramolecular, puede aportar inducción quiral en ambos centros. Así, se ha descrito la síntesis de un análogo de benzotiepinas por reacción intramolecular de un anión bencílico sobre un aldehído disustituido en posición α , en la que el grupo sulfinilo, que forma parte del producto final, controla la configuración de los dos nuevos centros estereogénicos y se obtiene un único diastereoisomero (esquema 1.1).¹⁴



Esquema 1.1

Nakamura, S.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1758. d) Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Posner, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2753. e) Carreño, M. C.; García Luzón, C.; Ribagorda, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 6027. f) Brebion, F.; Delouvrié, B.; Nájera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5342. g) Fernandez de la Pradilla, R.; Viso, A.; Castro, S.; Fernandez, J.; Manzano, P.; Tortosa, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8171. h) Brebion, F.; Goddard, J.-P.; Gomez, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2006**, *5*, 713. i) Carreño, M. C.; Somoza, A.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879. j) Usera, A. R.; Posner, G. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2329. k) Wedel, T.; Gehring, T.; Podlech, J.; Kordel, E.; Bihlmeier, A.; Kloppe, W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4631.

¹² a) Díaz Buezo, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129. b) Díaz Buezo, N.; García Mancheño, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451. c) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.

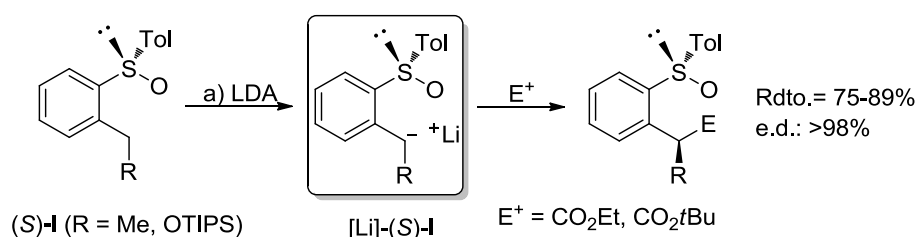
¹³ a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411. b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2001**, 1888. c) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *17*, 2881. d) Rodríguez Rivero, M.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992. e) Rodríguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443. f) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synlett*, **2005**, *1*, 26. g) Solá, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdager, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020.

¹⁴ Wang, C. C.; Li, J. J.; Huang, H. C.; Lee, L. F.; Reitz, D. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2711.

1.1.2. SULFINILO EN EL NUCLEÓFILO. IMPORTANCIA DEL CONTRAÍÓN METÁLICO DE LA BASE

El mismo tipo de procesos de inducción remota 1,4, pero en si versión intermolecular, han sido descritos por nuestro grupo de investigación. Se trata de reacciones en las que el grupo sulfinilo, mediante la estabilización de un carbanión bencílico en posición *orto*, es capaz de controlar la estereoselectividad del centro estereogénico formado en posición bencílica cuando se introduce el electrófilo (inducción 1,4), e incluso puede controlar, si ha lugar, la del centro proquiral electrófilo (inducción 1,5). Los resultados conseguidos en este campo han permitido poner de relieve la capacidad del grupo sulfinilo como estabilizador de carbaniones bencílicos y como inductor quiral a larga distancia.

Los primeros resultados obtenidos describen la formación del derivado de litio bencílico, con LDA a partir del 2-*p*-tolilsulfinil etilbenceno (*S*)-**I**,¹⁵ que en reacciones con diferentes cloroformatos de alquilo genera un nuevo centro estereogénico en posición bencílica con alta estereoselectividad (inducción 1,4) (esquema 1.2).



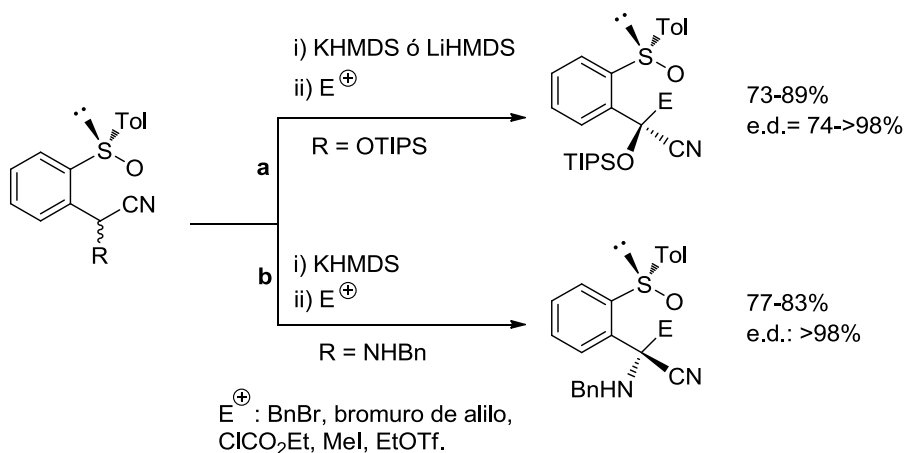
Esquema 1.2

También nuestro grupo de investigación ha descrito la cuaternización de cianhidrinas del 2-*p*-tolilsulfinilbenzaldehído¹⁶ protegidas como OTIPS. El correspondiente anión, en presencia de agentes de alquilación o acilación, proporciona compuestos con centros bencílicos cuaternarios con total o muy elevada diastereoselectividad. Lo interesante de estos procesos es que se efectúan sobre mezclas de cianhidrinas epímeras en el centro bencílico y la quiralidad del centro cuaternario creado es independiente de la proporción

¹⁵ García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.

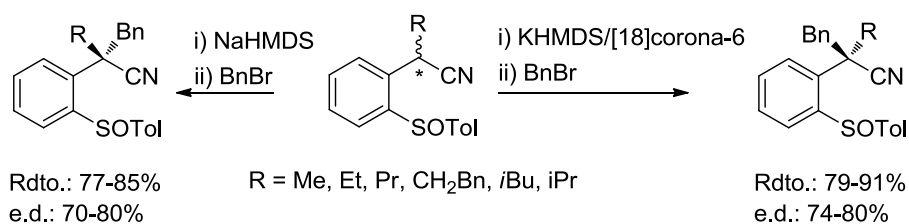
¹⁶ García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Pastor, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 7346.

de las mezclas de partida (reacción a, esquema 1.3). Con la misma filosofía, se cuaternizaron mezclas de α -aminofenilacetnitrilos epímeros por reacción con diferentes electrófilos en presencia de KHMDS (reacción b, esquema 1.3).¹⁷ Las reacciones transcurren de forma completamente estereoselectiva, proporcionando los α -aminofenilacetnitrilos sustituidos en posición α con buenos rendimientos.



Esquema 1.3

También se ha descrito la cuaternización diastereodivergente de 2-alkil-2-*p*-tolilsulfonilacetnitrilos con diferentes electrófilos alquílicos. El que se utilice KHMDS, en presencia de [18]corona-6 para secuestrar el ion potasio, o NaHMDS como reactivos de desprotonación, determina la formación de aductos de configuración contraria en el centro estereogénico cuaternario creado (esquema 1.4).¹⁸

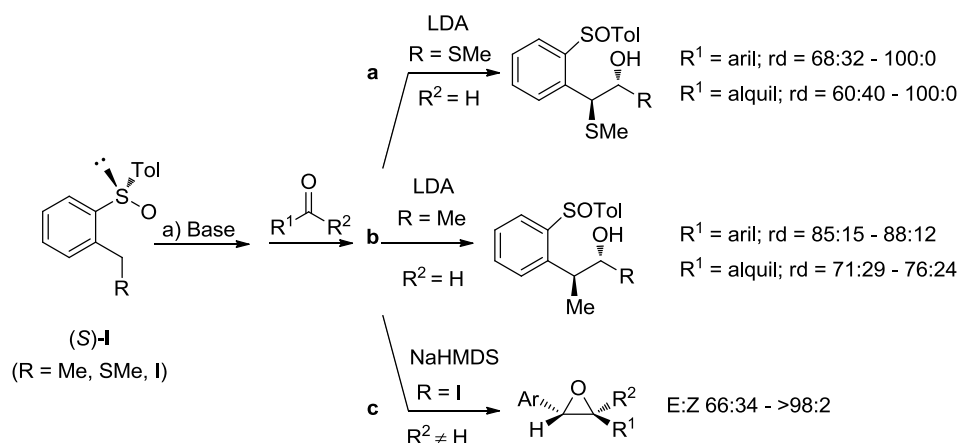


Esquema 1.4

¹⁷ García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Alonso, I. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5994.

¹⁸ García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Torrente, E.; Poveda, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 6317.

Cuando la reacción se lleva a cabo con electrófilos proquirales, la inducción del sulfínilo es completa en el centro bencílico, si bien el control de la estereoselectividad en el nuevo centro que procede del electrófilo va a depender de la naturaleza de éste. Así, las reacciones del carbanion bencílico [Li]-(S)-I (R = Me) con aldehídos conducen a una mezcla de dos diastereoisómeros epímeros en el carbono hidroxílico.^{15,19} En función de si el aldehído es aromático o alifático, se obtendrán como mayoritarios los aductos *anti* o *syn*, respectivamente (reacción b, esquema 1.5). En cambio, con otros sulfínilbencilcarbaniones, como el derivado sulfenilado [Li]-(S)-I (R = SMe) la reacción con aldehídos conduce a los correspondientes aductos con una diastereoselectividad moderada, que depende solamente del volumen estérico del aldehído que actúa como electrófilo (reacción a, esquema 1.5).²⁰ Esta metodología también ha sido aplicada a la adición de carbaniones bencílicos halogenados.²¹ Así, la adición del anión yodado (R = I)^{21a} a cetonas conduce a los correspondientes epóxidos en una sola etapa de reacción, con estereoselectividades que llegan a ser excelentes (reacción c, esquema 1.5).



Esquema 1.5

¹⁹ García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Aguirre, J. M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5383.

²⁰ Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7035.

²¹ a) Para la reactividad de (S)-I (R = I) ver: Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151. b) Las reacciones con carbonilos, llevadas a cabo por nuestro grupo con el derivado de litio fluorado [Li]-(S)-I (R=F): Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A.; Parra, A.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *17*, 5314, se describirán en el capítulo 2 (pags. 73)

La reacción de carbaniones bencílicos sustituidos por diferentes grupos, como: Me,²² OTIPS,^{23,22b} SMe,²⁴ y ⁺SMe₂²⁵ y haluros²⁶ (X=F²⁷, Br, I) puede llevarse a cabo también con iminas, obteniéndose un eficaz control de la diastereoselectividad. Cabe destacar la obtención de la sulfonamida *anti* como único diastereoisómero, por reacción de bencil carbaniones alquílicos con *N*-sulfinil aldiminas^{22a} enantioméricamente puras cuando la configuración de los dos grupos sulfinilo (el del resto bencílico y el unido al nitrógeno imínico) es la misma (par cooperante, doble inducción asimétrica) (reacción a, esquema 1.6). De la misma manera, partiendo del carbanión bencílico oxigenado (R = OTIPS),^{23a} se obtienen los aminoalcoholes *anti* con diastereoselectividad total (reacción a, esquema 1.6). También se obtiene un excelente resultado a partir del carbanión sulfenilado (R = SMe),^{24a} que conduce a los correspondientes amino éteres con una selectividad total (reacción a, esquema 1.6).

Por otra parte, los aductos procedentes de los aniones oxigenado y sulfenilado, sirven como sustratos de partida para la preparación de 2-(1-hidroxibencil) piperidinas y pirrolidinas (R = OTIPS)^{23b} y aziridinas (R = SMe)^{24b} enantiomericamente puras (reacción b y c, esquema 1.6). Las aziridinas también pueden obtenerse en una sola etapa de reacción a partir de la sal de sulfonio bencílica (R = ⁺SMe₂),²⁵ si bien la configuración del centro bencílico de la aziridina resultante resulta opuesta a la de la obtenidas a partir del tioéter. En este caso el par cooperante lo constituyen las especies con grupos sulfinilo de configuraciones opuestas (reacción d, esquema 1.6).

Son también interesantes los resultados obtenidos con carbaniones bencílicos yodados,^{26a} y *N*-sulfinil iminas, ya con que dan lugar de nuevo en un solo paso de

²² a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 677. b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13048.

²³ a) García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2003**, 5, 4513. b) García Ruano, J. L.; Alemán, Cid, B. *Synthesis* **2006**, 687.

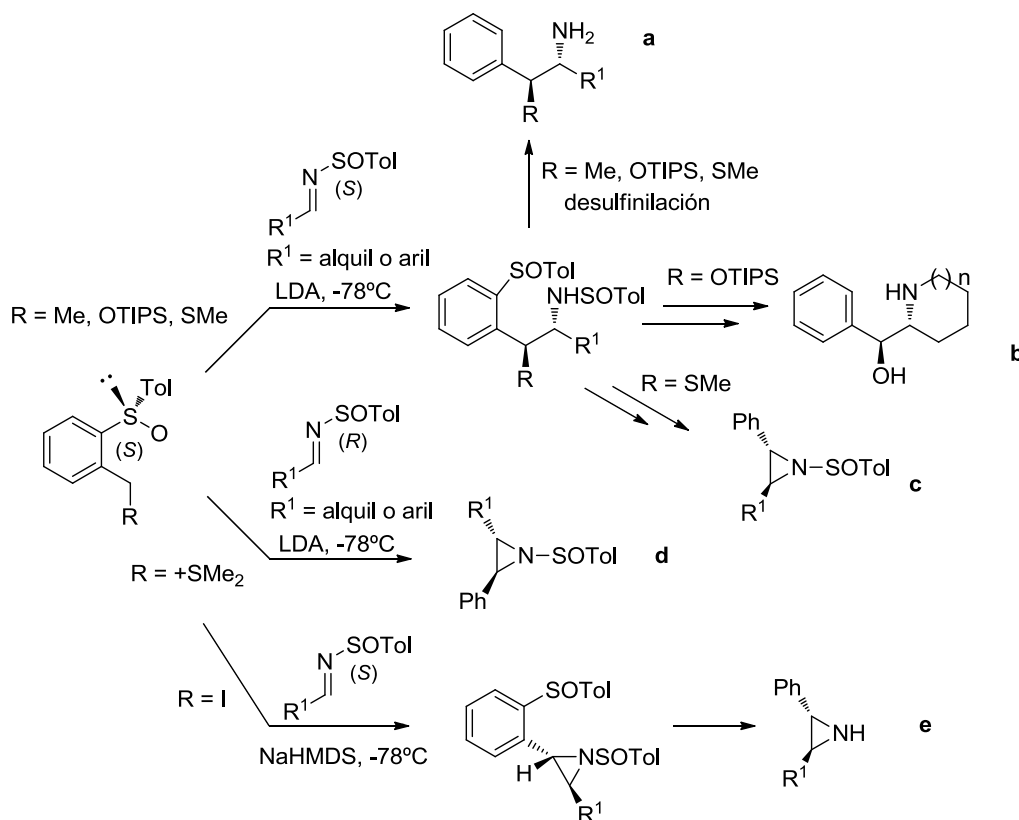
²⁴ a) Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 3914. b) Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2006**, 62, 8525.

²⁵ Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 4217.

²⁶ a) Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 9874. b) García Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6142.

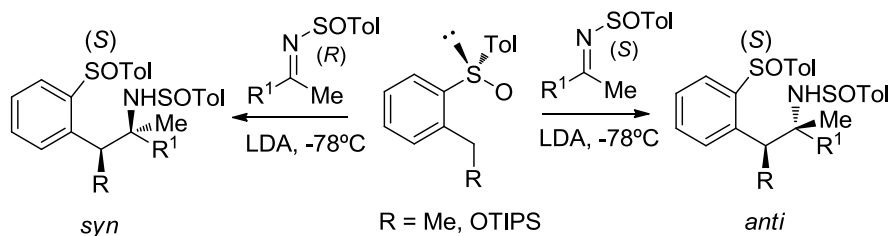
²⁷ Las reacciones del derivado de litio fluorado [Li]-(S)-I con sulfinil iminas llevadas a cabo por nuestro grupo: García Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6142, se describirán en el capítulo 2 (ver pag. 72)

reacción y con un control prácticamente total a aziridinas *trans*-3-fenil-2-sustituidas, cuya síntesis resulta difícilmente accesible por otras vías (reacción e, esquema 1.6).



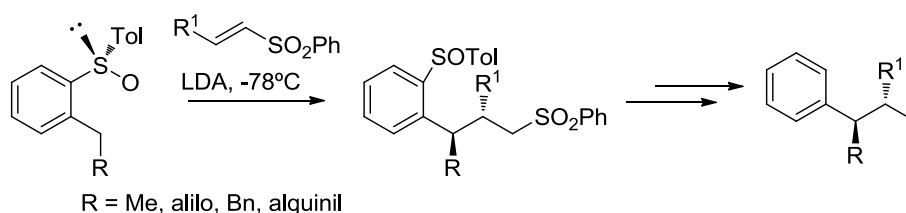
Esquema 1.6

Los resultados obtenidos con *N*-sulfinil cetiminas^{22b} son de gran interés, ya que la evolución de ambos pares, tanto los de configuraciones iguales como los de configuraciones distintas de los grupos sulfinilo (bencilcarbanion e imina) conduce estereoselectivamente a los isómeros *anti* y *syn* respectivamente con un centro estereogénico nitrogenado cuaternario (esquema 1.7).



Esquema 1.7

Un único grupo sulfinilo ha demostrado ser también un inductor eficiente en la formación de dos centros estereogénicos contiguos (inducción 1,4 y 1,5) creados en la misma reacción, sin necesidad de un inductor quiral extra en el electrófilo. Así, la adición de diferentes aniones bencílicos carbonados a vinil sulfonas da lugar, con excelente diastereoselectividad, al correspondiente aducto con dos carbonos quirales terciarios vecinales. La eliminación del sulfinilo y de la sulfona permite sintetizar hidrocarburos con dos centro estereogénicos contiguos, que son difíciles de preparar por otros métodos (esquema 1.8).

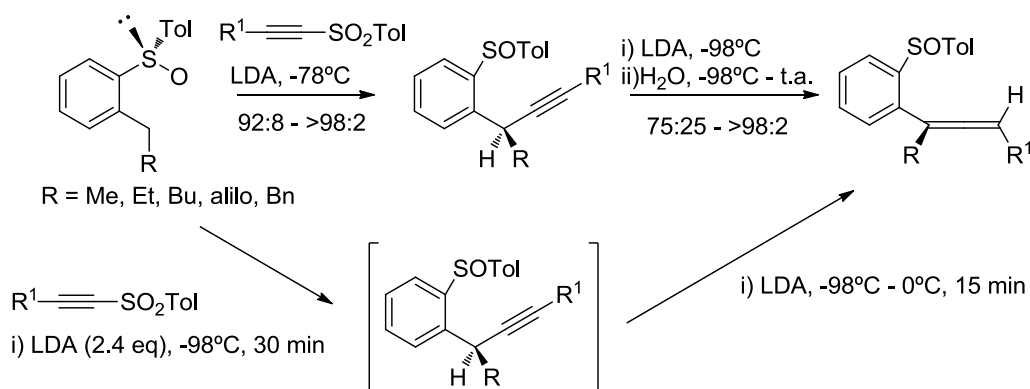


Esquema 1.8

Más recientemente se ha descrito también la adición de bencilcarbaniones alquílicos a alquinilsulfonas, que habían sido utilizadas previamente como agentes alquinilantes,²⁸ frente a arilitos. La reacción transcurre a través de un mecanismo de adición-eliminación del grupo sulfonilo, obteniéndose los correspondientes productos de sustitución nucleófila de la sulfona, en el centro con hibridación sp, por el anión bencílico. Así pues, se pueden generar centros propargílicos terciarios con excelente diastereoselectividad y también se logra preparar alenos enantioméricamente puros, por isomerización de los aductos propargílicos obtenidos. El proceso puede también llevarse a cabo con idéntico resultado, sin necesidad de aislar los aductos propargílicos intermedios (esquema 1.9).²⁹

²⁸ a) García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Diaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2712. b) J García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Diaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8245.

²⁹ García Ruano, J. L.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775.



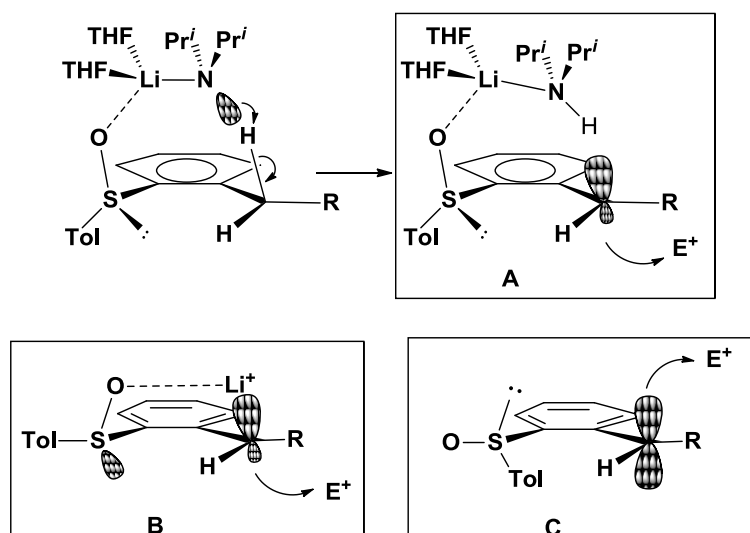
Esquema 1.9

Con el fin de explicar la obtención de un diastereoisómero u otro en función de cada caso, y las estereoselectividades obtenidas en las reacciones de estos carbaniones bencílicos, se han realizado numerosos estudios teóricos.^{17,18,26a,27,30} En éstos se ha podido comprobar que los aniones, una vez formados, adoptan diferentes disposiciones, en función del sustituyente del centro bencílico (R)³¹ y de las condiciones de reacción (base y contraion), que determinan la aproximación preferente del electrófilo por una de las caras. Así, cuando la reacción tiene lugar en presencia de LDA como base, el sulfinilbencil carbanión adoptará la disposición **A**,^{26a,27} en la que el anión se encuentra estabilizado por la coordinación de la LDA con el oxígeno sulfinílico, previa a la desprotonación estereoselectiva del carbono bencílico. De igual manera, cuando se usan bases de litio diferentes de la LDA (LiHMDS), se obtienen estructuras queladas (**B**) en las que el átomo de Li³² estabiliza el carbanion y bloquea la misma cara que quedaba tapada en el caso anterior. Por otra parte, en ausencia de un metal susceptible de estabilizar el anión (por ej porque esté secuestrado por un éter corona), éste se estabilizará simplemente por factores estéricos y electrostáticos (**C**).

³⁰ Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4534.

³¹ En las reacciones correspondientes a la cuaternización de cianobencilcarbaniones, la disposición de R y del CN puede diferir respecto a las estructuras representadas en el esquema 1.10 ya que van a depender también del tercer sustituyente del carbanion.

³² También en presencia de Cu: García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Synthesis* **2009**, 3339.



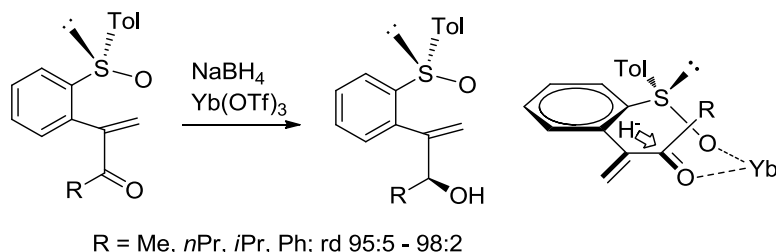
Esquema 1.10

1.1.3. ELECTRÓFILOS SULFINILADOS. IMPORTANCIA DE LA QUELACIÓN CON UN ÁCIDO DE LEWIS

Muchas de las transformaciones en las que la diastereoselectividad viene controlada por un grupo sulfínico situado en posición remota, son procesos en los que intervienen especies sulfínicas electrófilas.^{2c}

En estos procesos, con el grupo sulfinilo separado por tres o más enlaces del centro electrófilo, para conseguir procesos estereoselectivos se intenta generalmente formar un quelato con ácidos de Lewis que coordinen el metal al oxígeno sulfinílico y a un centro base de Lewis del sustrato. De esta manera, además de aumentar la reactividad (activación del electrófilo), el intermedio de reacción quelado produce un estado de transición más rígido que puede favorecer la diastereoselectividad. Así, la coordinación con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ es importante para llevar a cabo diastereoselectivamente la reducción de un carbonilo proquiral en una posición alejada del grupo sulfinilo que va a actuar como inductor (inducción 1,5) en la reacción de Mukaiyama^{9d} del (S)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetaldehído. La reducción^{7g} e hidrocianación^{8e} con DIBALH y cianuro de dietilaluminio respectivamente del 2-(*p*-tolilsulfinil)fenilacetaldehído, y la reducción con NaBH_4 de α -[*p*-tolilsulfinil]fenil alquil (y aril) cetonas α,β -insaturadas no sustituidas en posición β , en la que se obtienen los correspondientes alcoholes alílicos

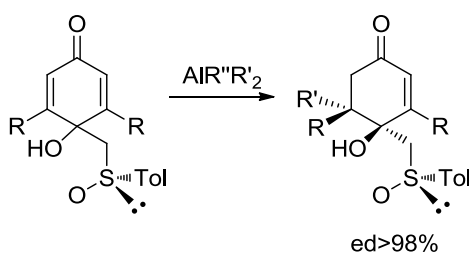
diastereoisoméricamente puros con buen rendimiento^{7h} (esquema 1.11) son otros ejemplos de este comportamiento. El Yb(OTf)₃, resulta también eficiente en la formación de quelatos de siete miembros, como se ha puesto de manifiesto en la reducción e hidrocianación selectiva de 2-*p*-(tolilsulfinyl)benzaldehído (inducción 1,4). En todos los casos, la formación del quelato favorece la entrada del nucleófilo por la cara menos impedida.



Esquema 1.11

1.1.3.1. Adiciones conjugadas

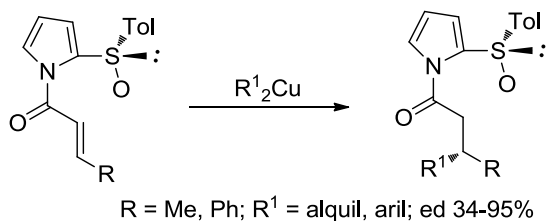
Se obtienen también buenos resultados si en vez de darse una adición nucleófila al carbonilo se produce la adición conjugada al sistema α,β -insaturado. Así, la adición de trimetilaluminio a los sulfinilquinoles³³ del esquema 1.12 transcurre con un completo control de la estereoselectividad (e.d. $\geq 98\%$), en lo que constituye un proceso de inducción asimétrica 1,4 gobernada por el grupo sulfinilo que supone la desimetrización de la cetona doblemente insaturada.



Esquema 1.12

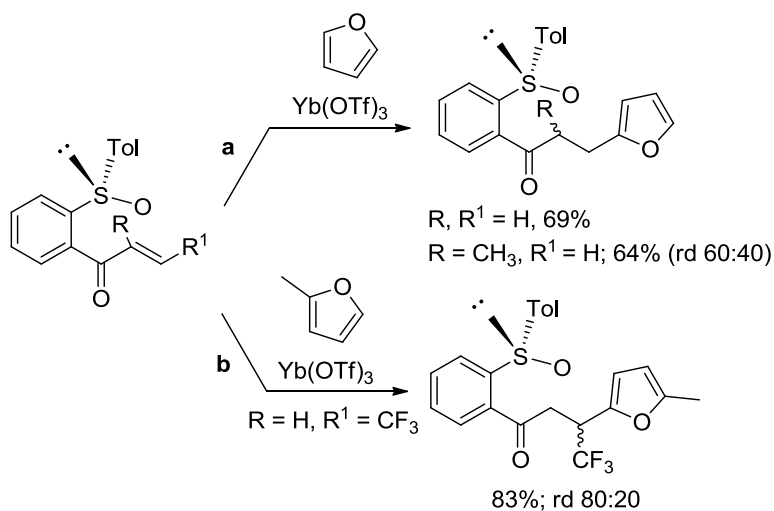
³³ a) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758. b) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3687. c) Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755. d) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2002**, 3052.

Uno de los pocos ejemplos, en los que el grupo sulfinilo resulta eficiente como inductor 1,6, lo tenemos en las adiciones conjugadas de cupratos a las amidas α,β -insaturadas **IV**, que proporcionan diastereoselectividades que van de moderadas, para la adición de cupratos alquílicos, a muy buenas para cupratos arílicos (esquema 1.13).³⁴



Esquema 1.13

También se han observado adiciones conjugadas de furano a (*S*)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas^{6p} en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, si bien las diastereoselectividades obtenidas, tanto en el proceso de inducción 1,5 (reacción **a**, esquema 1.14) como en el de inducción 1,6 (reacción **b**) no son demasiado buenas.



Esquema 1.14

³⁴ Arai, Y.; Ueda, K.; Xie, J.; Masaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, 49, 1609.

1.2. INTRODUCCION GENERAL: REACCIONES RADICALICAS

1.2.1. ASPECTOS GENERALES DE LAS REACCIONES RADICÁLCICAS

La percepción de que la química radicalica suponía procesos no selectivos e incontrolables, que implicaban especies demasiado reactivas para ser utilizadas con fines preparativos, ha determinado que el uso de radicales en síntesis orgánica haya sido ignorado durante décadas.

A partir de 1980 comienza el desarrollo de las primeras reacciones de ciclación radicalica, que supone el arranque de la aplicación sintética de estas especies. A partir de entonces los radicales pasan a jugar un papel importante en el desarrollo de nuevas metodologías³⁵ y, en la actualidad, han sido utilizados en la síntesis de productos naturales de gran complejidad.³⁶ De hecho, hoy resulta evidente que los radicales, lejos de ser demasiado reactivos para dar reacciones limpias, suelen ser más selectivos que las especies iónicas, al tiempo que sus reacciones son, a menudo, más predecibles.

Actualmente son bien conocidas las ventajas que presentan los procesos radicalicos frente a las transformaciones iónicas clásicas. Estas incluyen: a) condiciones neutras de reacción, que evitan medios ácidos o básicos que pueden producir descomposición o epimerización de las especies implicadas, b) compatibilidad con numerosos grupos funcionales (carbonilos, éteres enólicos, enaminas, alcoholes y aminas libres etc), c) compatibilidad con ácidos de Lewis, d) compatibilidad con disolventes próticos y e) la posibilidad de formación preferente de centros cuaternarios. Además, últimamente se han mostrado muy útiles en reacciones en cascada muy elaboradas, que aumentan rápidamente la complejidad de la molécula.³⁶ Finalmente, el hecho de que una gran cantidad de procesos radicalicos puedan ser llevados a cabo en agua, les hace compatibles con las premisas de la química verde, confiriéndoles un interés adicional.

³⁵ Para una revisión general, véase: a) *"Radicals in Organic Synthesis. Formation of Carbon-Carbon Bond"* (Organic Chemistry Series); Giese, B. (Ed.); Pergamon. Oxford, 1986. b) Rowlands, G. J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8603.

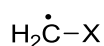
³⁶ Para una revisión, véase: a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulguier, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. c) Curran, D. P.; Sisko, J.; Yeske, P. E.; Liu, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1153.

Aunque las especies radicálicas son básicamente neutras, sus características electrónicas vienen determinadas por el nivel de energía de spin, pudiendo dividirse en dos grupos: radicales nucleófilos y radicales electrófilos.

La reactividad del radical está ligada a la estabilización producida por los sustituyentes adyacentes al centro radical. Esta energía de estabilización del radical (RSE)³⁷ va a depender de efectos como la resonancia del electrón desapareado, la donación electrónica de grupos alquilo adyacentes o el efecto inductivo de grupos dadores y atractores de electrones.

En la tabla 1.1, podemos observar cómo afectan los sustituyentes a la estabilidad del radical, por la suma de los efectos anteriormente citados. El mecanismo de estabilización más común, y también más efectivo, involucra la deslocalización electrónica del electrón libre en un sistema π adyacente. Así pues, vemos que los radicales alilo y bencilo, que representan el prototipo de deslocalización electrónica, presentan las mayores estabilizaciones radicálicas.

Tabla 1.1



| <i>Sustituyente (X)</i> | <i>RSE³⁸ (kJ/mol)</i> |
|-------------------------|----------------------------------|
| SO ₂ Me | +6.3 |
| H | 0.0 |
| <i>t</i> Bu | -6.5 |
| NO ₂ | -11.7 |
| Me | -13.8 |
| COMe | -28.2 |

³⁷ RSE: radical stabilization energy.

³⁸ Zipse, H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 163.

| | |
|----------------------------------|-------|
| CN | -31.1 |
| MeO | -31.1 |
| OH | -32.3 |
| NH ₂ | -45.8 |
| C ₆ H ₅ | -50.4 |
| CH ₂ =CH ₂ | -77.5 |

En el caso de sustituyentes atractores de electrones, como el grupo carbonilo, la interacción más importante del radical se produce con el LUMO (π^*) del C=O, generando dos nuevos orbitales. El electrón libre pasa a ocupar un orbital más estable en energía lo que produce una estabilización del nuevo SOMO. Para el caso de un sustituyente dador de electrones, la interacción más importante se produce entre el orbital p y el par de electrones no enlazantes (n) del grupo dador de electrones. Esto conlleva la generación de dos nuevos orbitales y supone un descenso de la energía del orbital ocupado y un incremento de la del orbital ocupado por el electrón desapareado, de forma que a pesar del incremento de energía del nuevo SOMO, se produce un efecto global estabilizante. Radicales alílicos y bencílicos también presentan un efecto neto de estabilización, con SOMOs más altos en energía que para el caso de los radicales estabilizados por grupos atractores de electrones.

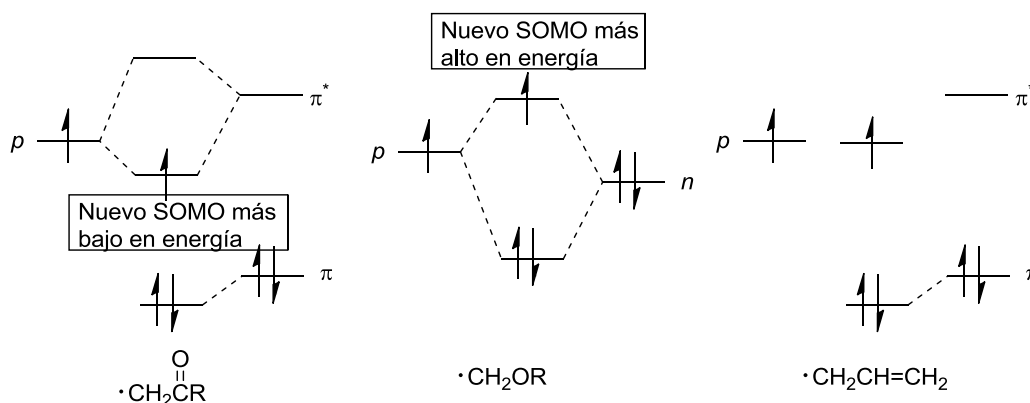
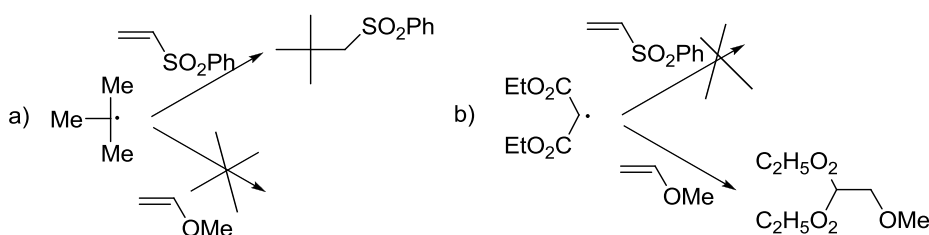


Figura 1.1

La interacción enlazante en una reacción radicalica, se produce siempre entre el SOMO del radical y el orbital de la otra molécula más parecido en energía, ya sea éste el HOMO o el LUMO. Así pues, un radical rico en electrones posee un SOMO alto en energía (nucleófilo) por lo que interacciona más fácilmente con el LUMO de la olefina, que es el más parecido en energía, mientras que con radicales pobres electrónicamente (electrófilos) la interacción se produce con el HOMO. Así por ejemplo, el radical *terc*-butilo presentará un SOMO alto en energía debido al efecto de los tres grupos electrodonadores unidos al centro radicalico. Por esto dicho radical se comportará como un radical nucleófilo, reaccionando por tanto con olefinas pobres en electrones (reacción a, esquema 1.15). Por el contrario, la deslocalización por resonancia produce una disminución en la densidad electrónica del radical malonilo, y lo convierte en un radical electrófilo por lo que reaccionará preferentemente con olefinas ricas en electrones (reacción b, esquema 1.15).



Esquema 1.15

Generalmente cuando se produce un aumento en la nucleofilia del radical, lo que supone un incremento en la energía del SOMO, se produce un aumento en la reactividad del radical ya que los niveles de energía del SOMO y el LUMO se acercan energéticamente. Sin embargo una disminución en la energía del orbital SOMO (radical electrófilo) producirá una mayor diferencia energética con el orbital HOMO de la otra molécula, disminuyendo así su reactividad. Por lo tanto, los rendimientos estarán ligados a que la diferencia energética entre los orbitales SOMO-LUMO o SOMO-HOMO sea la menor posible.

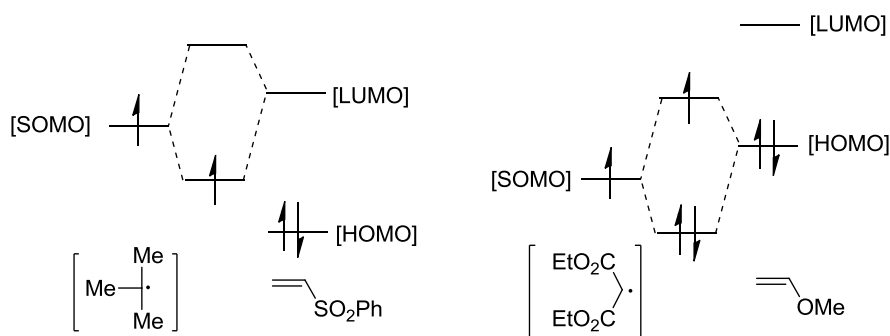


Figura 1.2

Las metodologías radicalicas suponen la generación de radicales a partir de una especie neutra no radicalica. A la formación de estos radicales le seguirán diferentes tipos de reacciones, como las que tienen lugar con otro radical ó las que se producen con una especie neutra.

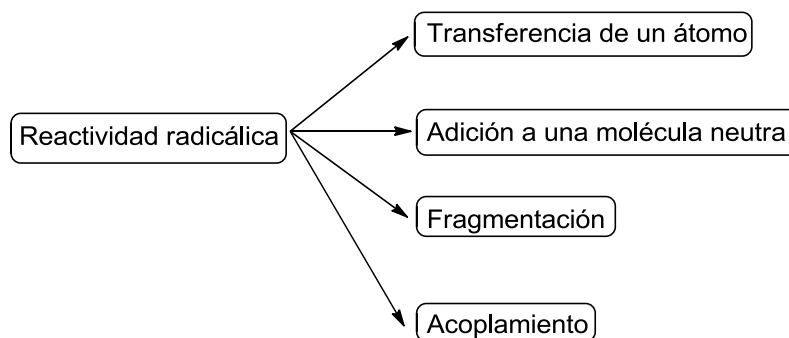
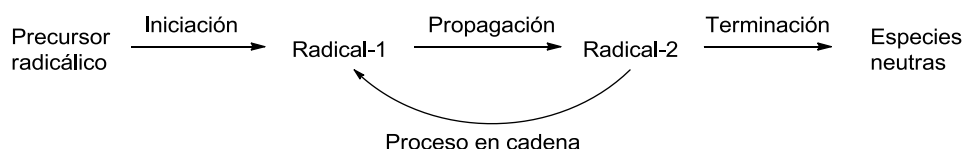


Figura 1.3

Dentro de las reacciones que tienen lugar entre un radical y una molécula neutra, ya sean intramoleculares o intermoleculares, pueden diferenciarse entre las adiciones a enlaces π y las reacciones de transferencia de un átomo o grupo (S_H2), siendo estas últimas el tipo fundamental de reacción radicalica.

Las reacciones radicalicas transcurren, típicamente, a través de un mecanismo en cadena que consta de tres etapas: iniciación, propagación y terminación.



Esquema 1.16

1.2.2. INICIACIÓN

Para conseguir reacciones radicalicas eficientes se requieren métodos eficientes de generación del radical libre. Para la generación del radical es necesario la ruptura homolítica de un enlace covalente. Generalmente, esta se lleva cabo por la aplicación de energía en forma de calor, luz u otra radiación, y también a través de un proceso redox. En síntesis orgánica se utilizan habitualmente especies químicas como iniciadores radicalicos,^{39,35b} que deben ser estables a temperatura ambiente y, simultáneamente, ser capaces de descomponerse produciendo radicales libres en condiciones suaves.

1.2.2.1. Iniciadores radicalicos

Azo-compuestos

Dentro de este tipo de iniciadores hay que destacar el AIBN (2,2'-azo-bis-isobutironitrilo). Este compuesto se descompone térmicamente, formando nitrógeno y radicales alquilo,⁴⁰ que actúan como iniciadores de la cadena radicalica. El sistema formado por AIBN/ Bu_3SnH es el más popular, habiendo sido empleado en gran cantidad de procesos de ciclación radicalica, incluso en ciclaciones diastereoselectivas para la síntesis de productos naturales.⁴¹ Dentro de este tipo de iniciadores, el 2,2'-azobis(4-metoxi-2,4-dimetilvaleronitrilo) (V-70L) (que es la versión racémica del V-70⁴²) presenta como principal ventaja respecto al AIBN, la posibilidad de iniciar la reacción radicalica a temperatura ambiente, lo que favorece los procesos estereoselectivos.

³⁹ Y. Kita, M. Matsugi en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 1, pag. 1-10.

⁴⁰ Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 99.

⁴¹ Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 8391.

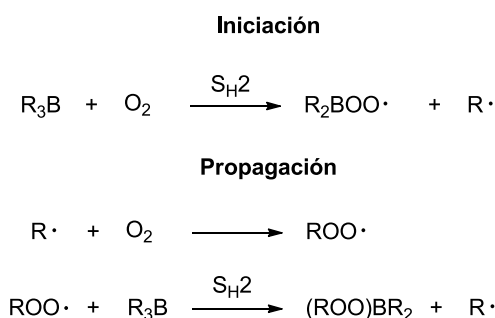
⁴² a) Kita, Y.; Sano, A.; Yamaguchi, T.; Oka, M.; Gotanda, K.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3549. b) Kita, Y.; Gotanda, K.; Sano, A.; Oka, M.; Murata, K.; Suemura, M.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8345.

Compuestos organometálicos

Es bien conocido que ciertos compuestos organometálicos actúan como iniciadores radicálicos. La presencia de trazas de oxígeno en el medio de reacción produce la auto-oxidación del organometálico que genera los radicales alquilo que inician la cadena radicálica.

Organoboranos⁴³ (Trietilboro⁴⁴ y Catecolborano⁴⁵)

El uso de trialquilboranos como iniciadores radicálicos se ha extendido tanto que el Et₃B se ha convertido en un iniciador universal, utilizado bajo una gran variedad de condiciones. El trietilboro⁴⁴ experimenta con facilidad sustituciones homolíticas en el átomo de boro. La reactividad de los organoboranos con oxígeno fue demostrada ya en 1860 por Frankland⁴⁶ y numerosos estudios mecanísticos⁴⁷ indican que la iniciación radicálica se produce por un mecanismo de auto-oxidación, como el representado en el esquema 1.17. Una sustitución homolítica entre el oxígeno triplete y el trialquilborano inicia la reacción, liberando radicales alquilo. La propagación implica la reacción de estos radicales con oxígeno formando un peroxo-radical que propaga la cadena a través otra sustitución homolítica.



Esquema 1.17

⁴³ Para una revisión, véase: a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. b) Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, 223. c) Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 107.

⁴⁴ H. Yorimitsu, K. Oshima en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 2, pag. 11.

⁴⁵ Para una revisión, véase: Schaffner, A. P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2004**, 2291.

⁴⁶ Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1862**, *15*, 363.

⁴⁷ a) Davies, A. G.; Robert, B. P. *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 387. b) Davies, A. G. *Pure Appl. Chem.* **1974**, *39*, 497.

Utimoto y Oshima⁴⁸ fueron los primeros en aplicar el trietilborano como iniciador radicalico y lo hicieron para generar radicales estannilo (a partir del correspondiente hidruro de trialquilestaño) que se utilizaron en la hidroestannilación de alquinos. Sin embargo, el reactivo se emplea generalmente para formar radicales alquilo a partir de los correspondientes yoduros y bromuros.

El sistema $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ de iniciación radicalica ofrece como principal ventaja su eficiencia a bajas temperaturas, incluso a -78°C . Este sistema de iniciación, en presencia de hidruro de tributilestaño como propagador de cadena reductor, es el habitualmente empleado para realizar alquilaciones radicalicas intermoleculares^{43,44} (*alquilaciones en condiciones reductoras*) sobre todo si la estereoselectividad del proceso es importante.⁴⁹

En el proceso de iniciación, el trietilboro produce radicales etilo, que resultan lo suficientemente reactivos para llevar a cabo la abstracción de un átomo de yodo de un yoduro alquílico sin necesidad de un propagador de cadena, ya que el organoborano actúa a la vez como iniciador y como propagador. De esta forma no es necesario utilizar hidruros de tributilestaño (de alta toxicidad) para generar radicales alquilo más estables que el radical etilo.⁵⁰ Esta metodología ha sido ampliamente empleada en reacciones de adición radicalica a dobles enlaces, tanto $\text{C}=\text{C}$ ⁵¹ como $\text{C}=\text{N}$.⁵² Naito y col.⁵³ describen la adición radicalica intermolecular a éteres de oxima, en uno de los primeros trabajos en los que se utiliza el Et_3B en ausencia de Bu_3SnH .

Hay que destacar que cuando la transferencia del halógeno entre el radical etilo, generado por el iniciador (Et_3B), y el haluro alquílico (RX) resulta termodinámicamente igualada (parecida estabilidad de Et^\cdot y R^\cdot), como sucede con los haluros primarios, apenas existe diferencia de estabilidad entre reactivos y productos (Et-H 101 Kcal/mol vs $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-H}$ 101 Kcal/mol), con lo que el equilibrio entre ambas especies radicalicas apenas esta desplazado en ningún sentido, por lo que la generación de radicales primarios resulta ineficiente (esquema 1.18). La solución más común a este problema es

⁴⁸ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 143.

⁴⁹ Para una revisión, véase: Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3263,

⁵⁰ Darmency, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 71.

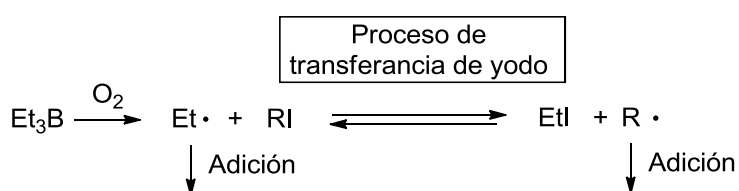
⁵¹ Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10377.

⁵² a) Miyabe, H.; Yoshioka, E.; Kohtani, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1254. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett*, **2004**, 1140. c) Friestad, G. K. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5461.

⁵³ a) Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshida, N.; Naito, T. *Synlett* **1999**, 465. b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 403.

la introducción de radicales estannilo, que sí son capaces de llevar a cabo la abstracción del átomo de yodo del correspondiente yoduro alquílico primario.⁵⁴

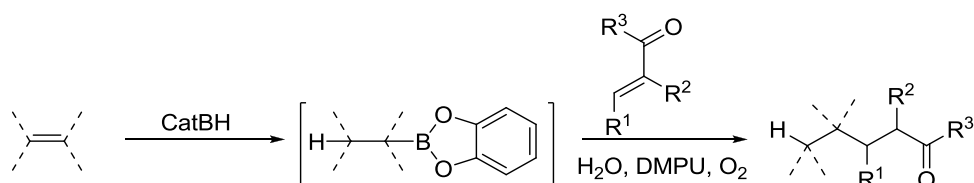
| Enlace | Energía de disociación de enlace (Kcal/mol) |
|--|---|
| CH ₃ -H | 105 |
| CH ₃ CH ₂ -H | 101 |
| CH ₃ CH ₂ CH ₂ -H | 101 |
| (CH ₃) ₂ CH-H | 98.5 |
| (CH ₃) ₃ C-H | 96.5 |



Esquema 1.18

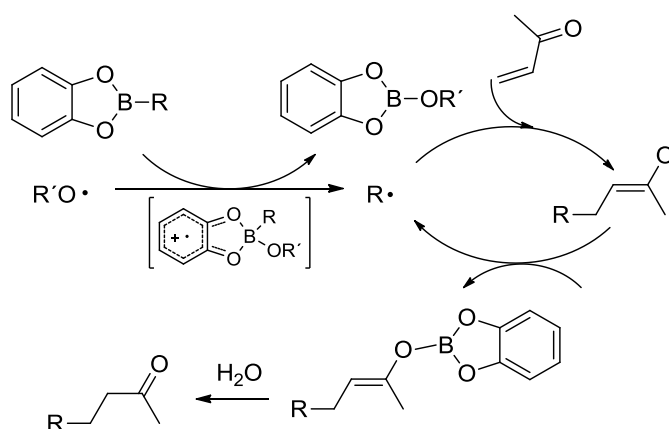
Por otra parte, los β-alquilatecolboranos,⁴⁵ que se preparan por hidroboración de alquenos en presencia de catecolborano, han sido ampliamente utilizados como iniciadores radicálicos ya que constituyen una importante fuente de radicales alquilo primarios, secundarios y terciarios. Su alta sensibilidad al oxígeno y a la presencia de radicales alcoxilo, los convierten en reactivos particularmente atractivos en procesos radicálicos en cadena. Su principal ventaja es su capacidad de generar selectivamente un radical alquilo a partir de una olefina.

⁵⁴ Friestad, G. K.; Draghici, C.; Soukri, M.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6330.



Esquema 1.19

Han sido utilizados ampliamente en adiciones conjugadas a enonas y enales, en presencia de oxígeno (también actúa como propagador de cadena), y a sulfonas, amidas y esterres α,β -insaturados en presencia de PTOC-OMe (1-[(metoxicarbonil)oxi]piridil-2(1*H*)-tiona) como propagador de cadena.



Esquema 1.20

Organozíncicos ($\text{Et}_2\text{Zn}^{55}$ y $\text{Me}_2\text{Zn}^{56}$)

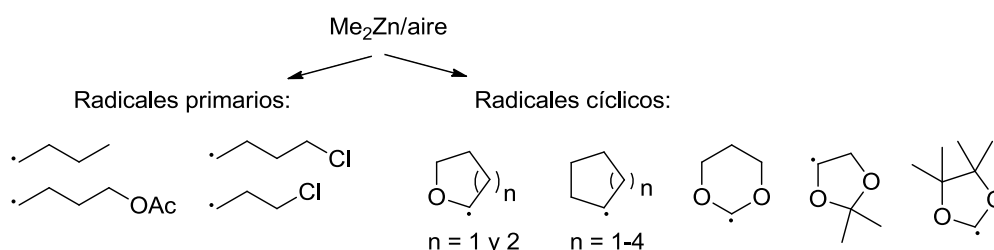
El Et_2Zn actúa como iniciador radicalico de la misma manera que lo hace el Et_3B , ya que en presencia de oxígeno sufre un proceso de autoxidación que deriva en la formación de un radical etilo que inicia la reacción radicalica.^{55a} De igual manera que con el trietilboro, el dietilzinc actúa como iniciador radicalico en presencia de Bu_3SnH a partir de una gran variedad de derivados yodados y bromados.^{53b} Este organometálico, resulta eficiente incluso en la generación de radicales arílicos. El dietilzinc, al igual que el

⁵⁵ a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189. b) Ryu, I.; Araki, F.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6335. c) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 9189.

⁵⁶ Para revisión, véase: Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 345.

triethylbore, puede iniciar la reacción radicalica a bajas temperaturas, lo que hace que sea ideal para llevar a cabo procesos diastereoselectivos.⁵⁷ Sin embargo, tanto su mayor fortaleza como ácido de Lewis como su mayor nucleofilia, respecto al triethylbore, suponen un impedimento cuando se requieren condiciones de reacción muy suaves.

El Me_2Zn ,⁵⁶ al generar radicales metilo en su proceso de auto-oxidación (energía de disociación en KJ/mol: $\text{Me-H} = 440$; $\text{Et-H} = 411$), que resultan menos estables que el resto de los radicales alquílicos, posibilita la generación de radicales alquílicos primarios de cualquier tipo (lo que no permite el Et_3B ó el Et_2Zn) por abstracción del átomo de yodo de los correspondientes yoduros.⁵⁸ El mismo sistema es capaz de abstraer un H' del carbono contiguo al heteroátomo en compuestos heterociclos (por ej. THF) ó de un cicloalcano, y formar un radical cíclico.⁵⁹



Esquema 1.21

$\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ ⁶⁰

El $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$ está formado por dos unidades de $\text{Mn}(\text{CO})_5$ unidas por un enlace débil manganeso-manganeso (38 kcal/mol). La ruptura homolítica de dicho enlace puede darse vía térmica o vía fotólisis. La luz visible puede pasar un electrón desde el orbital σ al σ^* del enlace Mn-Mn y en este estado excitado se produce la ruptura homolítica del

⁵⁷ a) Bazin, S.; Feray, L.; Siri, D.; Naubron, J. V.; Bertrand, M. P. *Chem. Commun.*, **2002**, 2506. b) Bazin, S.; Feray, L.; Siri, D.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4261.

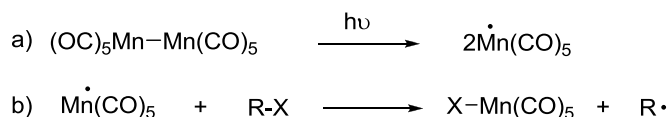
⁵⁸ Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Umeki, H.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 87.

⁵⁹ a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12055. b) Yamada, K.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3509. c) Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Chen, J.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 6595. d) Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 795. e) Yamada, K.; Umeki, H.; Maekawa, M.; Yamamoto, Y.; Akindele, T.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7258.

⁶⁰ Para revisión, véase: Gilbert, B. C.; Parsons, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 367.

enlace para generar radicales $\text{Mn}(\text{CO})_5\cdot$, que una vez formados pueden abstraer un átomo de hidrógeno o de halógeno.

La abstracción del halógeno, a partir de haluros orgánicos con enlaces carbono-halógeno débiles ($\text{R-I} > \text{R-Br} > \text{R-Cl}$), tiene lugar porque se generan enlaces fuertes manganeso-halógeno. Cabe destacar que la abstracción del halógeno resulta muy dependiente de efectos estéricos, de forma que la generación de radicales primarios ($1^\circ > 2^\circ > 3^\circ$) resulta más fácil que la de secundarios y terciarios.

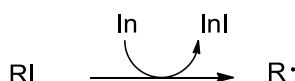


Esquema 1.22

Este iniciador se ha empleado en reacciones de ciclación radicalica,⁶¹ y más recientemente, en adiciones diastereoselectivas intermoleculares de radicales primarios a dobles enlaces carbono-nitrógeno,⁶² como alternativa a otros iniciadores radicalicos que presentan problemas en la generación de radicales primarios (triethylborano o dietilzinc).

Indio metálico⁶³

El indio metálico es un reactivo de iniciación muy atractivo ya que, además de que no parece ser tóxico, no se afecta por aire u oxígeno a temperatura ambiente, puede usarse en disolución acuosa y no necesita la presencia de hidruros.⁶⁴ El bajo valor del primer potencial de ionización del indio (5.8 eV), le hace adecuado para dar procesos de transferencia de un electrón (SET), aunque aún hoy no está muy claro si se trata de procesos puramente radicalicos o implican la formación del organometálico.



⁶¹ Gilbert, B. C.; Kalz, W.; Lindsay, C. I.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F.; Whittaker, D. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1187.

⁶² Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Suh, Y.; Qin, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7016. b) Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Deveau, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3249.

⁶³ Para una revisión, véase: Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1959.

⁶⁴ Para una revisión, véase: Miyabe, H.; Naito, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1267.

Esquema 1.23

Este metal se ha utilizado mucho en reacciones de alilación, tanto de compuestos carbonílicos⁶⁵ como de iminas,⁶⁶ y de alquilación de olefinas activadas y enlaces C=N.⁶⁷



La generación de radicales centrados en el carbono mediante la oxidación de posiciones ácidas se ha llevado a cabo con complejos de metales de transición, como el acetato de manganeso (III). El radical se forma en el carbono adyacente a un carbonilo enolizable y, por tanto, la presencia de grupos atractores de electrones en posición α favorece la generación del radical. Los radicales formados con esta metodología serán, por tanto, electrófilos y reaccionarán preferentemente con olefinas ricas en electrones.



Es un agente reductor muy polivalente que actúa transfiriendo de un electrón y que ha llegado a ser uno de los reactivos más utilizados en química de radicales. Se ha empleado en la mayoría de las reacciones radicalicas, incluyendo acoplamientos cetona-alqueno, adiciones conjugadas, acoplamientos pinacólicos, desoxigenaciones, desulfonilaciones, deshalogenaciones y muchas otras reacciones de reducción.⁶⁹ El alto potencial reductor del Sml₂ (que llega hasta 2.05 V en presencia de HMPA) permite la preparación de un amplio rango de intermedios muy reactivos. A partir de un haluro alquílico puede generar tanto una especie radicalica, por transferencia de un solo electrón, como un intermedio de organosamario por transferencia sucesiva de dos electrones (reacción a, esquema 1.24). De igual manera a partir de un carbonilo se puede formar el radical cetilo correspondiente que, por reducción en las condiciones apropiadas, puede conducir al carbanión (reacción b, esquema 1.24).

⁶⁵ Para una revisión, véase: Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11149. a) Yang, Y.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 402.

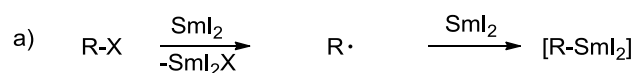
⁶⁶ a) Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3467. b) Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8589. c) Chan, T. H.; Lu, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8605.

⁶⁷ Miyabe, H.; Ueda, M.; Nishimura, A.; Naito, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.

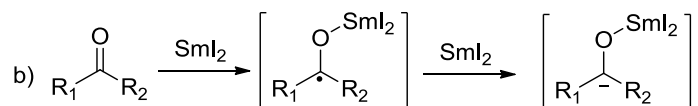
⁶⁸ Para una revisión, véase: a) Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 223. b) Linker, T.; J. *Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 159.

⁶⁹ Para revisiones sobre Sml₂, véase: a) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371. b) Jung, D. Y.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019. c) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351. d) Berndt, M.; Gross, S.; Hölmann, A.; Reißig, H.-U. *Synlett* **2004**, 422.

Activación de haluros alquílicos



Activación de compuestos carbonílicos



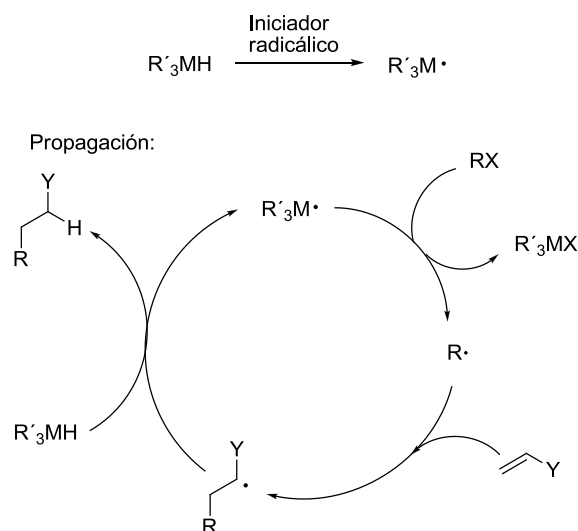
Esquema 1.24

1.2.3. PROPAGADORES DE CADENA.⁷⁰

El hidruro de tributilestaño es el propagador de cadena más popular en química radicalica preparativa, acompañando al iniciador radicalico, que en muchos casos actúa en cantidades catalíticas (condiciones reductoras).

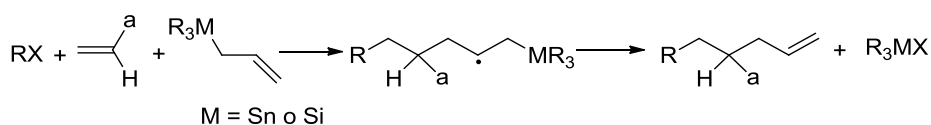
Inicialmente, se generan radicales centrados en el metal a partir de alguno de los iniciadores radicalicos y en el proceso de propagación propiamente dicho, se forma el radical deseado a partir de la fuente radicalica, por ruptura homolítica del enlace R-X. El radical R· reacciona con el aceptor, generando a su vez una especie radicalica intermedia que se reduce (capta H·) en presencia del hidruro correspondiente, dando el producto deseado y nuevos radicales R'₃M· que se incorporan de nuevo a la cadena radicalica.

⁷⁰ C. Chatgililoglu en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pag. 28.



Esquema 1.25

También los alilestannanos han sido muy utilizados como propagadores de la cadena radicalica. En este caso, la reacción de adición del radical va acoplada a una transferencia de alilo procedente del estannano (o del silano) (esquema 1.26), formándose un radical que pierde el resto metálico para dar el producto de adición (radicalica)-captación (de alilo) y el haluro de estaño.



Esquema 1.26

La toxicidad y las dificultades de eliminación de los reactivos de estaño, han impedido la aplicación industrial de muchas metodologías radicalicas. Dado que en muchas de estas reacciones la presencia de un propagador de cadena es necesaria para que el proceso radicalico tenga lugar de manera eficiente, se ha ido evolucionando hacia otras metodologías más compatibles con la “química verde”, en las que se sustituyen los reactivos de estaño por otros más benignos.⁷¹ Entre estos se encuentran los hidruros de

⁷¹ Para revisión, véase: Studer, A.; Amrein, S. *Synthesis* **2002**, 835.

silicio o germanio,⁷² y más recientemente, los hidruros de fósforo (EHP, hipofosfito de 1-etilpiperidinio),⁷³ que son propagadores de cadena de baja toxicidad, fácilmente eliminables y de bajo coste. Reactivos como el (TMS)₃SiH se han combinado con iniciadores como el AIBN o el Et₃B/O₂⁷⁴ con excelentes resultados. Comparados con los hidruros de estaño, los análogos de silicio⁷⁵ tienen un poder reductor inferior, lo que los convierte en ideales para reacciones en las que los sustratos sean susceptibles de ser reducidos. No obstante, el (TMS)₃SiH se ha utilizado como agente reductor en procesos de ciclación radicalica enantioselectiva.⁷⁶

1.2.4. REACCIONES RADICÁLCICAS ESTEREOSELECTIVAS.⁷⁷

En los últimos años las reacciones radicalicas estereoselectivas han experimentado un gran desarrollo a pesar de que durante mucho tiempo habían sido marginadas debido a la percepción de que todas las reacciones que implican radicales libres eran incontrolables y no selectivas.

En estos procesos radicalicos se busca, además de su elevada estereoselectividad, la tolerancia con el mayor número de grupos funcionales, para poder competir con los procesos iónicos.

Los C-radicales alquílicos poseen una estructura prácticamente plana y cuando piramidalizan, la barrera de interconversión se considera despreciable. Esto hace que la configuración del precursor radicalico resulte indiferente, ya que, cualquiera que sea, conduce al mismo radical. Esto, lejos de ser un problema, constituye una ventaja, al hacer innecesaria la síntesis estereoselectiva del precursor.

⁷² a) Chatgililoglu, C.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188. b) Chatgililoglu, C.; Newcomb, M.; *Adv. Organomet. Chem.* **1999**, *44*, 67. c) Bowman, W. R.; Krintel, S. L.; Schilling, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 585.

⁷³ a) Martin, C. G.; Murphy, J. A.; Smith, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1833. b) McCague, R.; Pritchard, R. G.; Stoodley, R. J.; Williamson, D. S. *Chem. Commun.* **1998**, 2691. c) Roy, S. C.; Guin, C.; Rana, K. K.; Maiti, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2435.

⁷⁴ Evans, P. A.; Roseman, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2252.

⁷⁵ Para revisión, véase: Chatgililoglu, C.; Lalevée, J. *Molecules* **2012**, *17*, 527.

⁷⁶ Sugimoto, H.; Kobayashi, M.; Nakamura, S.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4213.

⁷⁷ Para una revisión, véase: a) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251. b) I. J. Rosenstein en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pag. 381. c) *Stereochemistry of Radical Reactions. Concepts, Guidelines and Synthetic Applications* D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 1996.

En la figura 1.4, se representan las dos posibles aproximaciones en un proceso radicalico estereoselectivo. En el diagrama se asume que existen dos posibles estereoisómeros, P^1 y P^2 , los cuales derivan cada uno de un estado de transición estereoisomérico. Tanto los radicales intermedios (interconvertibles), como los productos (estereoisómeros), se muestran como iguales en energía de manera arbitraria. Para un radical alquílico plano (caso 1), un solo intermedio puede dar lugar a dos diastereómeros. Para un radical alquílico piramidal cada intermedio interconvertible da lugar a uno de los diastereómeros. En este último caso, cuanto menor sea la barrera de interconversión entre intermedios, es decir cuánto más parecidos en energía sean, más similares serán las dos posibles vías y por tanto, más difícil será llegar a un solo estereoisómero, lo que implica reacciones no estereoselectivas.

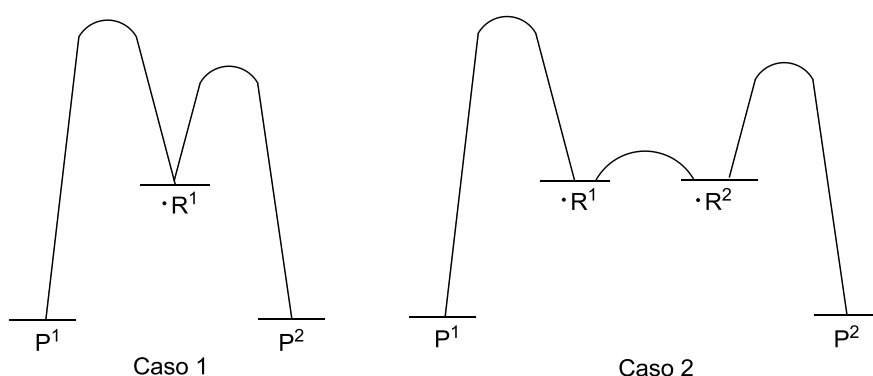
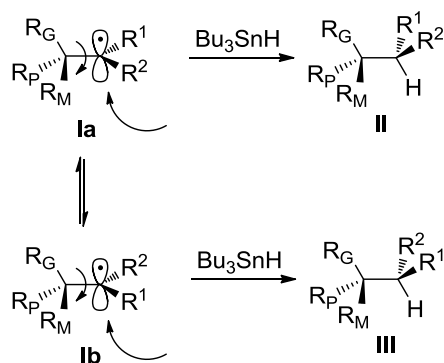


Figura 1.4

Por ejemplo, si esto se aplica a un radical con diferentes conformaciones posibles debido a la rotación de un enlace (**1a** y **1b**, esquema 1.27), en la reacción del radical **1a** con Bu_3SnH , es de esperar que se obtenga el aducto **II** como diastereoisómero mayoritario, ya que se produce el ataque por la cara inferior, menos impedida (ataque *anti*). Sin embargo, a partir del conformero **1b**, se esperaría mayoritariamente la formación del aducto **III**. Por tanto, para que una reacción radicalica tenga lugar de forma estereoselectiva el libre giro en torno al enlace carbono-carbono debe quedar limitado o impedido de manera que se favorezca una sola de las conformaciones.



Esquema 1.27

Existen diferentes estrategias, que pueden involucrar consideraciones estereoelectrónicas, enlaces de hidrógeno, factores estéricos, polaridad etc., para llevar a cabo esta limitación en el libre giro. Éstas pueden incluirse en los tipos siguientes: procesos controlados por el sustrato (ciclaciones,⁷⁸ y sistemas cíclicos⁷⁹ y acíclicos^{77a,80}), uso de auxiliares quirales y procesos enantioselectivos.

Aunque existen un gran número de ciclaciones radicálicas⁸¹ y procesos intermoleculares estereoselectivos que dan lugar a radicales cíclicos,⁸² aquí solo nos centraremos en procesos intermoleculares que involucren radicales acíclicos.

1.2.4.1. Reacciones intermoleculares diastereoselectivas controladas por el sustrato. Radicales acíclicos.⁷⁷

La adición intermolecular de radicales acíclicos también puede ser llevada a cabo diastereoselectivamente. El requisito para que las adiciones de radicales acíclicos sean estereoselectivas es que exista una conformación preferente en la que una de las caras del centro proquiral radicalico quede bloqueada.

⁷⁸ Ver ref. 77c, pag. 23.

⁷⁹ Para una revisión, véase: P. Renaud en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 1, pag. 400.

⁸⁰ Ver ref. 77c, pag. 147.

⁸¹ a) Para una revisión sobre ciclaciones radicálicas, véase: Rowlands, G. J. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1593. b) Miyata, O.; Muroya, K.; Kobayashi, T.; Yamanaka, S.; Kajisa, S.; Koide, J.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4459. c) Matsugi, M.; Gotanda, K.; Ohira, C.; Suemura, M.; Sano, A.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6928. d) Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759.

⁸² a) Bar, G.; Parson, A. F.; Thomas, C. B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *2*, 373. b) Damm, W.; Giese, B.; Hartung, J.; Hasskel, T.; Houk, N.; Hüter, O.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *31*, 902.

Los primeros estudios se centran en la inducción asimétrica 1,2, donde un centro quiral adyacente va a controlar selectivamente la entrada por una de las caras del radical.

Para explicar la estereoselectividad de estas reacciones se aplica el efecto de tensión alílica, que establece que, en los alquenos *Z*, los sustituyentes en posición alílica adoptan preferentemente una conformación en la que el grupo menos voluminoso (H) se orienta hacia el alqueno vecinal. Así, los radicales de la figura 1.5, sustituidos por un grupo ester, reaccionan estereoselectivamente ya que la parte superior del orbital *p* semiocupado, en la conformación más estable (**IV**), se encuentra bloqueada por el grupo de mayor tamaño, de forma que la reacción transcurrirá en *anti* respecto al grupo más voluminoso (*t*Bu) (figura 2.5).

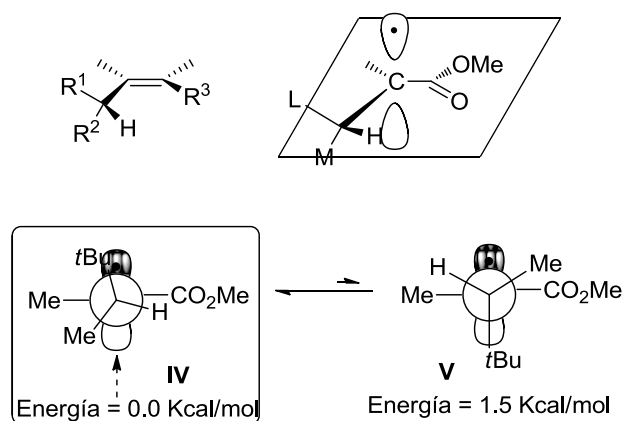


Figura 1.5

Para que se produzca un efecto de tensión alílica, los sustituyentes unidos al centro radicalico deben tener una estructura plana y estar conjugados con el orbital *p* del radical. Los grupos amino (secundario), nitro, arilo o carbonilo cumplen estos requisitos (figura 1.6).

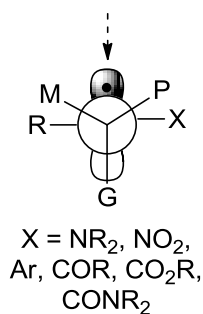
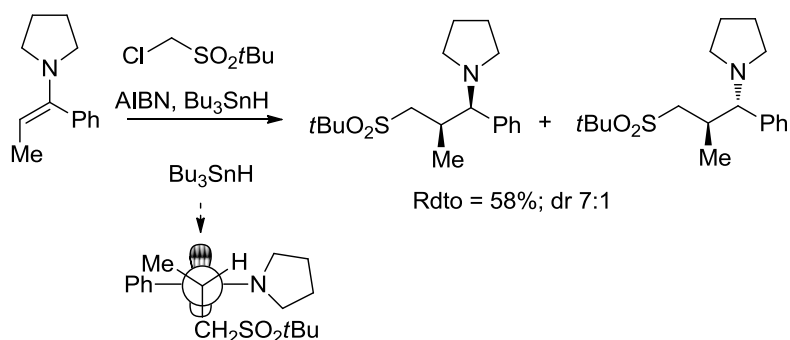


Figura 1.6

Renaud y col.⁸³ han estudiado la adición radicalica a una enamina en presencia de hidruro de tributil estaño, obteniendo mayoritariamente el aducto de configuración relativa *syn* (esquema 1.28). Una vez que se produce la adición al doble enlace, se genera una especie radicalica intermedia que adopta, como conformación más estable, aquella en la que el grupo más pequeño (H) se coloca del mismo lado que el anillo de pirrolidina. De esta manera el hidruro de tributil estaño se aproxima en *anti* respecto al grupo más voluminoso ($\text{CH}_2\text{SO}_2t\text{Bu}$) (ataque *anti*).

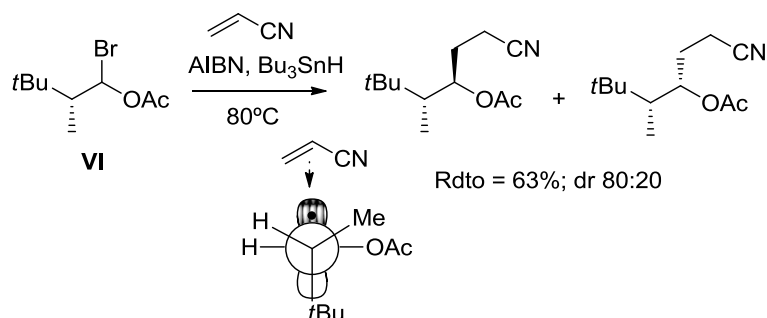


Esquema 1.28

En cambio, los sustituyentes oxigenados del centro radicalico adoptan la conformación que sigue la regla Felkin-Anh, por lo que la estereoselectividad es la opuesta a la obtenida anteriormente. Así, la reacción del bromuro **VI**, con acrilonitrilo en presencia de hidruro de tributil estaño, conduce mayoritariamente al diastereoisomero contrario al esperado. En este caso es el grupo metilo, y no el de menor tamaño (H), el que se sitúa junto al OAc, aproximándose el acrilonitrilo por la cara opuesta al grupo *t*Bu

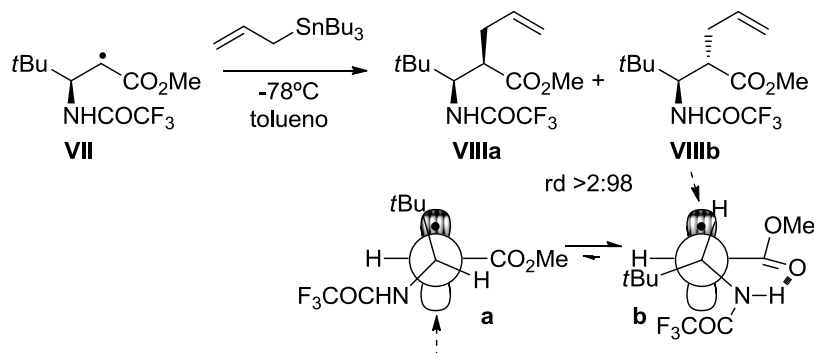
⁸³ Schubert, S.; Renaud, P.; Carrupt, P. A.; Schenk, K. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, 76, 2473.

(esquema 1.29).⁸⁴ Este modelo se aplica también a radicales no planos con grupos tiol y amino primarios.



Esquema 1.29

También los enlaces de hidrógeno suponen un factor a tener en cuenta en el control de la conformación de estos radicales acíclicos, que va a afectar la estereoselectividad. En la reacción de alilación del radical **VII**, se esperaría que el diastereomero mayoritario obtenido fuera el **VIIIa**. Sin embargo la existencia de un enlace de hidrogeno entre el grupo amino y el carbonilo del ester, hace que el conformero más estable sea el **b**, obteniéndose así el aducto **VIIIb** con excelente diastereoselectividad (esquema 1.30).⁸⁵



Esquema 1.30

⁸⁴ Giese, B.; Damm, W.; Dickhaut, J.; Wetterich, F.; Sun, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 6097

⁸⁵ Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2507.

La adición de un ácido de Lewis⁸⁶ a un sustrato orgánico hace que se produzca la complejación del ácido con centros básicos del sustrato, formándose conformeros radicálicos más rígidos, que evolucionan a través de procesos más estereoselectivos.

Las reacciones radicálicas de especies coordinadas han sido muy estudiadas por su importancia en síntesis estereoselectiva. Además de la fijación conformacional de la especie radicálica, puede influir en la reactividad, al igual que lo hace en las reacciones iónicas. Por ejemplo, un radical en posición α a un carbonilo será más electrófilo cuando el oxígeno está coordinado a un ácido de Lewis que cuando no lo está, siendo esperable una mayor reactividad frente a olefinas ricas en electrones, debido a la retirada de densidad electrónica que supone la coordinación con el ácido de Lewis.

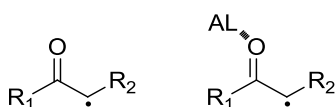
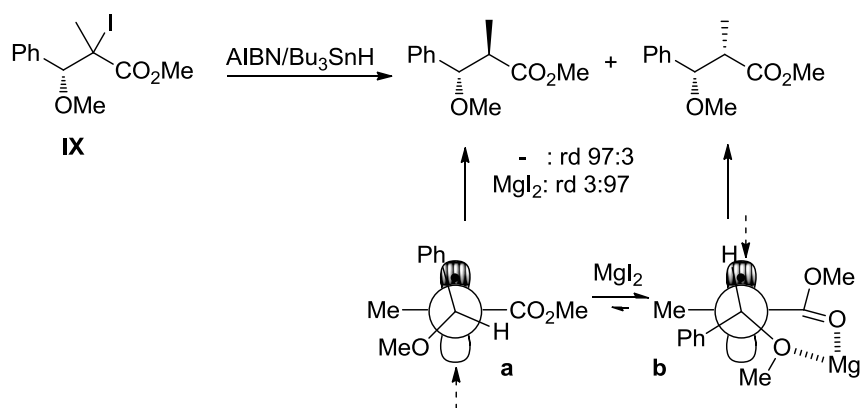


Figura 1.7

Aunque la estereoselectividad de muchos de estos procesos se debe a este tipo de monocoordinación, lo más efectivo es que se utilicen sustratos con dos centros susceptibles de coordinación, lo que va a proporcionar un mayor control conformacional y, por tanto, procesos más estereoselectivos. Como ejemplo de ello en procesos de inducción 1,2 tenemos las reacciones de radicales de β -hidroxi y β -alcoxi ésteres. El primer ejemplo de reacción radicálica diastereoselectiva controlada por quelación⁸⁷ es la reducción del derivado yodado **IX**. En presencia de MgI_2 como ácido de Lewis se produce una inversión de la diastereoselectividad por la quelación del metal (conformero **b** mayoritario) (esquema 1.31).

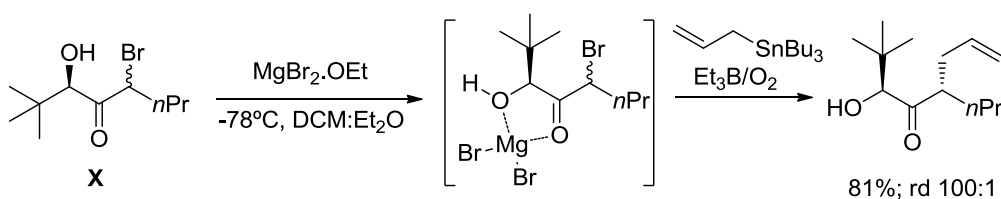
⁸⁶ Para revisión, véase: Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2562.

⁸⁷ Guindon, Y.; Lavallce, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Homer, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 9701.



Esquema 1.31

La total diastereoselectividad de la alilación de α -hidroxicetonas acíclicas **X** con alil tributilestaño, controlada por quelación del hidroxilo y el carbonilo con el ácido de Lewis, supone otro ejemplo de alta inducción 1,3 en reacciones radicalicas (esquema 1.32).⁸⁸



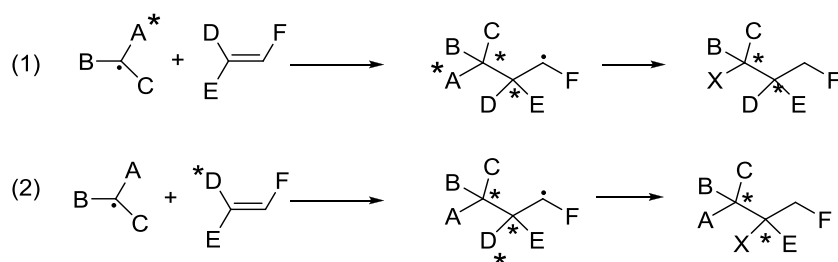
Esquema 1.32

Auxiliares quirales^{77,89}

En las reacciones de adición radicalica, el auxiliar quiral puede estar presente en cualquiera de las especies involucradas. En el esquema 2.20, A* y D* representan grupos que contienen el centro estereogénico que va a inducir la configuración del centro que va a formarse (esquema 1.33). En la reacción 1, el radical que se adiciona es el portador del auxiliar quiral (esquemas 1.30, 1.31 y 1.32), mientras en la reacción 2, el inductor se encuentra anclado en el receptor radicalico. Tras llevar a cabo la adición radicalica se procede a la expulsión o transformación del auxiliar, generando el grupo X.

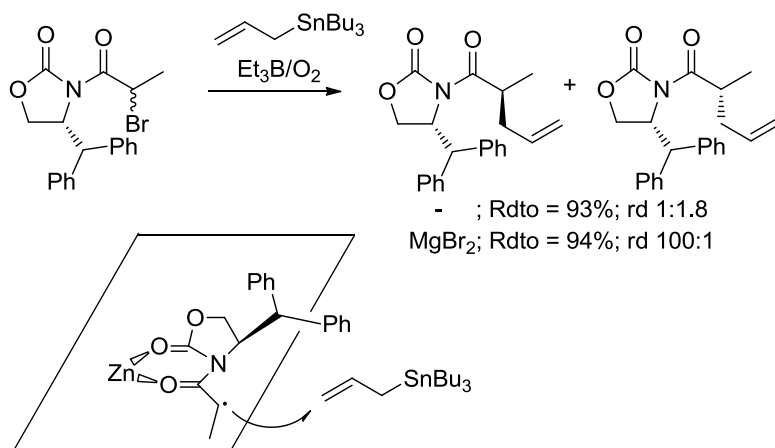
⁸⁸ Enholm, E. J.; Lavieri, S.; Cordova, T.; Ghiviriga, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 44, 531.

⁸⁹ Ver ref. 43c, pag. 178. b) N. A. Porter en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 2, pag. 416.



Esquema 1.33

Se han conseguido altos niveles de estereocontrol, sobre todo en procesos de alilación⁹⁰ con auxiliares en la especie radicalica. Las oxazolidinonas son los auxiliares quirales más populares por su capacidad de quelación con distintos metales. Sibi y col.⁹¹ describen la alilación del derivado bromado del esquema 1.34, que contiene, como auxiliar quiral, una oxazolidinona derivada del difenilalanilol. En ausencia de ácido de Lewis, se obtiene una mediocre proporción diastereoisomérica, pero en presencia de bromuro de magnesio se produce una selectividad total. El $MgBr_2$ se coordina a los dos carbonilos de la molécula fijando la conformación, forzando la entrada del alilo por la cara inferior, menos impedida.



Esquema 1.34

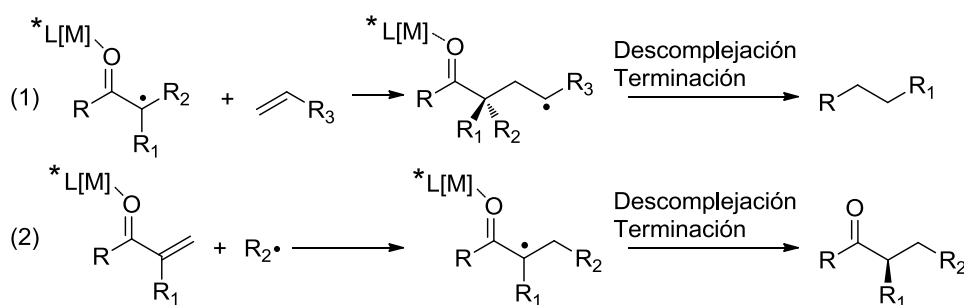
⁹⁰ *Stereoselective Radical Reactions*. M. P. Sibi, T. R. Ternes en *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera (Ed.), WILEY-VCH, 2000, pag. 507.

⁹¹ Sibi, M. P.; Ji, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 190.

El empleo de un auxiliar quiral directamente unido al receptor radicalico, que engloban principalmente la adición conjugada a dobles enlaces y las adiciones a iminas quirales, será abordado en las introducciones de los capítulos 3 (ver epígrafe 3.1.2., pag. 133) y 4 (ver epígrafe 4.1.4., pag. 234) de esta tesis doctoral.

1.2.4.2. Reacciones radicalicas enantioselectivas.^{49,92}

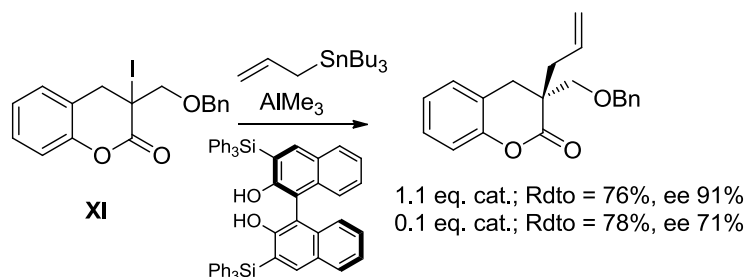
Mientras que las reacciones radicalicas diastereoselectivas han sido muy estudiadas durante las últimas décadas, la versión enantioselectiva se ha desarrollado mucho menos, y solo recientemente. Para estas reacciones, en las que se utilizan sustratos aquirales, se hace necesario el uso de catalizadores ó aditivos quirales. Estos procesos pueden clasificarse en dos grandes grupos, en el primero se incluyen las reacciones en las que un ácido de Lewis quiral se compleja temporalmente a la especie radicalica (reacción 1, esquema 1.35) y, en el segundo, las que se producen por la unión temporal del acido de Lewis quiral al aceptor (no radical) (reacción 2, esquema 1.35).



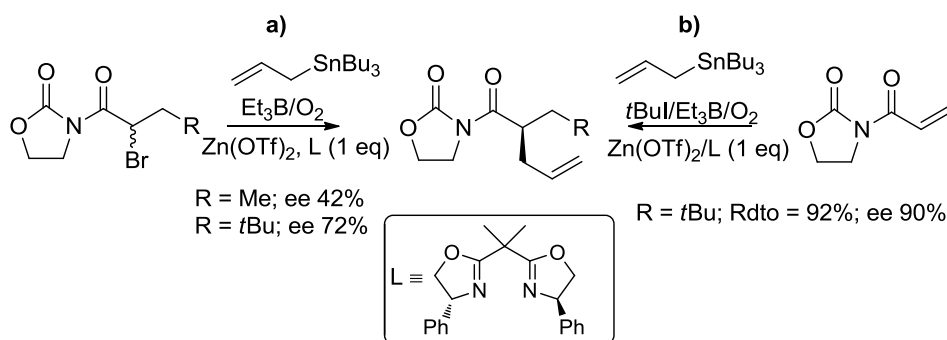
Esquema 1.35

Al primer grupo pertenece la alilación enantioselectiva de la yodolactona **XI**, ya que el ácido de Lewis quiral (complejo de trimetilaluminio y binaftol) se coordina al sustrato radicalico con un solo punto de anclaje. Cabe destacar que para la obtención de altos excesos enantioméricos es necesario utilizar cantidades estequiométricas del catalizador quiral, ya que con cantidades catalíticas se observa una disminución considerable de la estereoselectividad (esquema 1.36).

⁹² Para una revisión, véase: a) Sibi, M. P.; Zimmerman, J. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 107. b) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, 32, 163.

**Esquema 1.36**

También en este primer grupo se incluye la alilación enantioselectiva de *N*-(α -bromoalcanoil) oxazolidinonas en presencia de triflato de zinc y una bisoxazolina como ligando quiral. Se obtienen excesos enantioméricos solo moderados, que dependen del tamaño del sustituyente R (reacción a, esquema 1.37).⁹³ No obstante, se consiguen mejores enantioselectividades cuando el radical se genera por una adición radicalica previa al doble enlace (reacción b, esquema 1.37).⁹⁴

**Esquema 1.37**

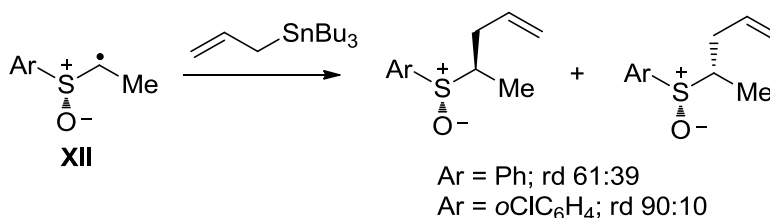
Dentro del segundo grupo (procesos en los que el catalizador quiral se une temporalmente al aceptor no radicalico), se engloban las adiciones a dobles enlaces α,β -insaturados y a iminas aquirales, que serán abordadas en las introducciones de los capítulos 3 (ver epígrafe 3.1.2.3., pag. 138) y 4 (ver epígrafe 4.1.4.2., pag. 234) de esta Tesis Doctoral.

⁹³ Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6702.

⁹⁴ J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11029.

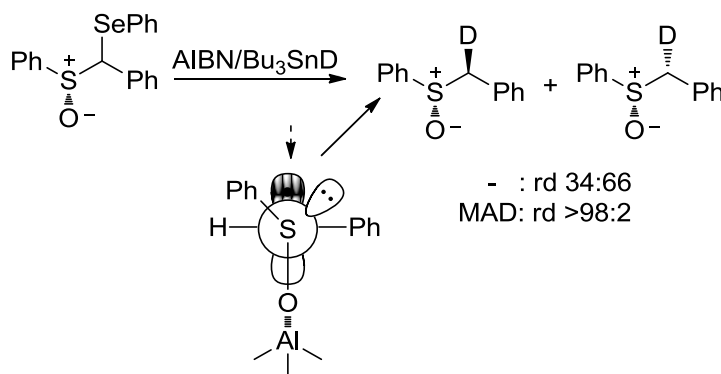
1.2.5. EL GRUPO SULFINILO EN REACCIONES RADICÁLCICAS

En el esquema 2.25 aparece el grupo sulfinilo en la especie radicalica actuando como inductor 1,2 en un proceso de alilación. La selectividad va a depender del sustituyente arilo del sulfinilo, mejorando al aumentar el volumen estérico de éste.⁹⁵



Esquema 1.38

La gran capacidad coordinante del oxígeno sulfinílico con diferentes ácidos de Lewis también ha sido explotada en procesos radicalicos, buscando aumentar su estereoselectividad. Así, en la deuteración radicalica, llevada a cabo en presencia de deuteruro de tributilestano y MAD, la coordinación del oxígeno sulfinílico al aluminio hace que la reacción se produzca en *anti* al oxígeno sulfinílico coordinado, en el conformero que presenta los grupos más voluminosos lo más alejados posible (esquema 1.39).⁹⁶ En este caso, la diastereoselectividad será tanto mayor cuanto mayor volumen estérico tenga el ácido de Lewis.

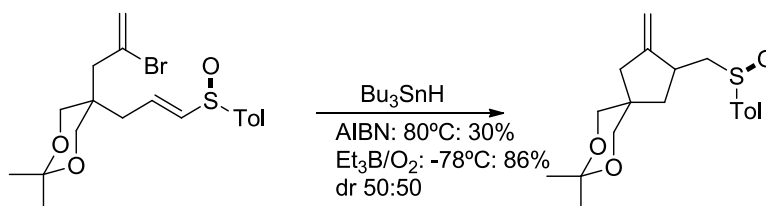


Esquema 1.39

⁹⁵ a) Renaud, P.; Carrupt, P.-A.; Gerster, M.; Schenk, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1703. b) Renaud, P.; Bourquard, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1707.

⁹⁶ Renaud, P.; Bourquard, T.; Gerster, M.; Moufid, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, 33, 1669.

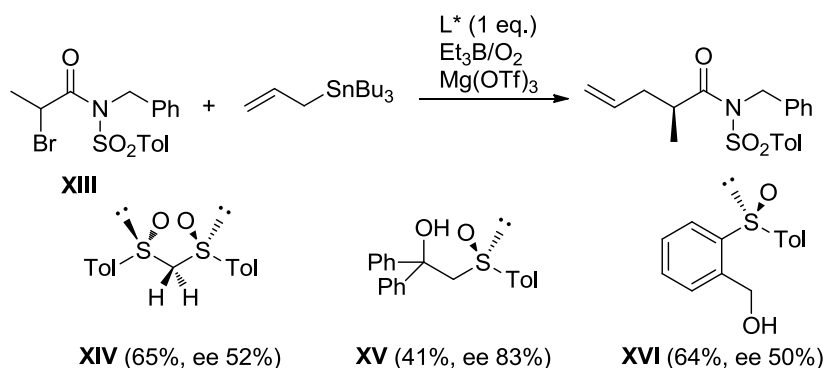
También se han descrito procesos de ciclación radicalica a través de una adición conjugada a vinil sulfóxidos, como el representado en el esquema 1.40.⁹⁷



Esquema 1.40

También el grupo sulfinilo se ha utilizado como inductor en procesos radicalicos de adición intermolecular a vinil sulfóxidos (también a α -acil vinilsulfóxidos) y, en menor medida, a sulfinil iminas. Estas reacciones se describirán en las introducciones de los capítulos 3 (ver epígrafe 3.1.4., pag. 146) y 4 (ver epígrafe 4.1.4.2., pag. 240) de esta Tesis Doctoral.

El grupo sulfinilo también ha sido empleado como ligando quiral en procesos radicalicos enantioselectivos, como el indicado en el esquema 1.41. Hiroi y col.⁹⁸ describen el uso del sulfóxido **XIV**, de simetría C_2 , y de los hidroxisulfoxidos **XV** y **XVI** en la alilación intermolecular de la sulfonamida **XIII**, en presencia de $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ como ácido de Lewis. Se necesitan cantidades equimoleculares de los ligandos para formar el aducto alilado con rendimientos moderados y excesos enantioméricos que van de modestos a buenos.



Esquema 1.41

⁹⁷ Lacôte, E.; Malacria, M.; *C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. IIc*. **1998**, 191.

⁹⁸ Hiroi, K.; Ishii, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7071.

1.3. **OBJETIVOS GENERALES**

A la vista de los antecedentes mencionados hasta el momento, y de los que serán expuestos en cada uno de los capítulos de esta *Tesis Doctoral* de manera independiente, los objetivos fundamentales de la misma se han centrado en dos grandes grupos de reacciones dentro de la síntesis asimétrica mediada por el grupo sulfinilo; por una parte, el estudio de la inducción remota (inducción 1,n para $n > 3$) del azufre sulfinílico sobre centros proquirales, tanto electrófilos como nucleófilos diferentemente sustituidos, y por otra, la inducción asimétrica que aporta un grupo sulfinilo unido a un nitrógeno imínico en la síntesis de aminas, es decir la utilización de sulfinil iminas en síntesis asimétrica para la preparación de aminas α -ramificadas enantioméricamente puras.

A continuación se muestran los objetivos generales planteados de manera independiente para cada uno de los capítulos de los que consta la Memoria.

Capítulo 2. *Reactividad del 2-p-tolilsulfinil bencilcarbanión α -fluorado.*

Este capítulo tiene por objeto continuar con el estudio y profundizar en el conocimiento de las reacciones de *orto*-sulfinilbencilcarbaniones. Para ello nos propusimos como objetivo el empleo de fluorobencilcarbaniones en reacciones de adición conjugada con el fin de preparar fluoroalquilderivados bencílicos.

Capítulo 3. *Adición radicalica conjugada.*

Nos planteamos el estudio de adiciones radicalicas conjugadas intermoleculares diastereoselectivas usando como aceptores enonas portadoras de un grupo sulfinilo en posición remota (inducción 1,n; $n=4, 5$ y 6) al centro de reacción, con el fin de conocer la influencia que puede tener el grupo inductor sulfinilo en la reactividad y en la selectividad.

Capítulo 4. *Adición radicalica a N-sulfiniliminas.*

Se probará la eficacia del grupo sulfinilo en reacciones radicalicas intermoleculares situado en el nitrógeno imínico. Por lo que en el presente capítulo nos planteamos estudiar la reactividad y estereoselectividad de las *N*-sulfiniliminas en reacciones de adición radicalica con el fin de preparar aminas α -ramificadas enantiomericamente puras.

Capítulo 5. *Síntesis de benzosulfinamidas y benzosulfonamidas cíclicas enantiopuras sustituidas en posición 3.*

En este capítulo se plantea como objetivo la ciclación mediante sustitución vía radicalica de las sulfinamidas enantiopuras obtenidas en el capítulo anterior para dar las correspondientes benzosulfinamidas cíclicas. Estos compuestos son fácilmente transformables por oxidación del sulfoxido a sulfona, en las correspondientes benzosultamas 3-sustituidas enantiomericamente puras, de gran interés farmacológico.

1.4. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Harrison, P. W. B.; Kenyon, J.; Phillips, H. J. *Chem. Soc.* **1926**, 2079.
- ² Para una revisión, véase: a) Carreño, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1717. b) Fernandez, I.; Khair N. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3651. c) J. L. García Ruano, J. Aleman, M. B. Cid, M. A. Fernandez-Ibañez, M. C. Maestro, R. Martín, A. M. Martín Castro en *Organosulfur Chemistry in Asymmetry Synthesis*. T. Toru, C. Bolm, Wiley-VCH: Weinheim. 2008, pag. 55. d) Hanquet, G.; Colobert, F.; Lanners, S.; Solladié, G. *Arkivoc*, **2003**, vii, 328. e) Nenajdenko, V. G.; Krasovskiy, A. L.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12481. f) Pellissier, H. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5559.
- ³ Mislow, K.; Siegel, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 3319.
- ⁴ a) N. Khair, I. Fernández, F. Alcudia, A. Alcudia en *Advances in Sulfur Chemistry 2*, C. M. Rayner. (Ed.); JAI Press Inc.: Stamford, CT, 2000, vol. 2, pag. 57. b) J. L. García Ruano, C. Alemparte, M. T. Aranda, M. M. Zarzuelo. *Org. Lett.* **2003**, 5, 75. c) Z. Han, D. Krishnamurthy, P. Grover, Wilkinson, H. S. Q. K. Fang, X. Su, Z.-H. Lu, D. Magiera, C. H. Senanayake. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2032. d) M. A. M. Capozzi, C. Cardellicchio, F. Naso. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 1855.
- ⁵ a) P. Caubère, P. Coutrot en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 8, pag. 835. b) D. R. Buckle, I. L. Pinto en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol.7, pag. 124. c) M. Kennedy, M. A. McKervery en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 7, pag. 193. d) R. Brückner en *Comprehensive Organic Synthesis*, B. M. Trost, I. Fleming. (Eds.); Pergamon Press: Oxford, 1991, vol. 6, pag. 899.
- ⁶ a) Arai, Y; Koizumi T. *Sulfur Rep.* **1993**, 15, 41 b) J. L. García Ruano, M. B. Cid en *Topics in Current Chemistry*, P. C. B. Page(Ed.), Springer: Berlín, 1999, vol. 204, pag. 1. c) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 453. d) Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Giannetto, P. *ARKIVOC*, **2002**, 4, 79. e) López, F.; Castedo, L.; Mascareñas, J. L. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3683. f) García Ruano, J. L.; González Gutiérrez, L.; Martín Castro, A. M.; Yuste, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2003. g) Montaña, A. M.; Grima, P. M. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 58, 4769. h) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; González, G.; Martín, M. R.; Clemente, F. R.; Gordillo, R. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6522. i) García Ruano, J. L. Tito, A.; Peromingo, M. T. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 10013. j) Carreño, M. C.; García-Cerrada, S.; Sanz-Cuesta, M. J.; Urbano, A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4315. k) García Ruano, J. L.; Alemparte, C. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 1405. l) Ordóñez, M.; Guerreiro de la Rosa, V.; Alcudia, F.; Llera, J. M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 871. m) Fernández de la Pradilla, R.; Montero, C.; Tortosa, M.; Viso, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5136. n) García Ruano, J. L.; Fraile, A.; Rosario, M. R.; González, G.; Fajardo, C. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8484. ñ) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1517. o) Benjamin, N. M.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, 13, 450. p) Maestro, M. C.; Fernández-Salas, J. A.; García Ruano, J. L.; Ramírez-Rodríguez, O. O.; Araya-Maturana. R. *Tetrahedron* **2012**, 68, 4129. q) Fernández de la Pradilla, R.; Colomer, I.; Viso, A. *Org. Lett.* **2012**, 14, 3068.

- ⁷ a) Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Pedregal, C.; Rodríguez Ramos, J. H.; Rubio, A.; Sánchez, J.; Solladiè, G. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2120. b) Solladiè, G.; *Heteroatom Chem.* **2002**, *13*, 443. c) Hanquet, G. Salom-Roig, X. J.; Lanners, S.; Gressot-Kempff, L.; Solladiè, G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1291. d) Nakamura, S.; Nakayama, J.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5766. e) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7779. f) Carreño, M. C.; Des Mazery, R.; Urbano, A.; Colobert, F.; Solladié, G. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 297. g) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796. h) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Fernández-Salas, J. A.; Maestro, M. C.; Márquez-López, P.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200.
- ⁸ a) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Recent Res. Devel. Organic Chem.* **2000**, *4*, 261. b) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Laso, N. M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2507. c) García Ruano, J. L.; Cifuentes García, M.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 55. d) García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Pastor, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7346. e) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245.
- ⁹ a) García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Araya-Maturana, R.; Fischer, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9462. b) García Ruano, J. L.; Barros, D.; Maestro, M. C.; Slawin, A. M. Z.; Page, P. C. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6027. c) Solladiè, G.; Bauder, C.; Arce-Dubois, E.; Pasturel-Jacope, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 2923. d) Nakamura, S.; Uchiyama, Y.; Fukinbara, R.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2381. e) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12297.
- ¹⁰ a) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A. *Recent Res. Dev. Org. Chem.* **1998**, *2*, 343. b) Fernández de la Pradilla, R.; Buergo, M. V.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Viso, A.; Cano, F. H.; Martínez Alcázar, M. P. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4797. c) Fernández de la Pradilla, R.; Manzano, P.; Montero, C.; Priego, J.; Martínez-Ripoll, M.; Martínez-Cruz, L. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7755. d) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Salomone, A.; Tocco, M. G.; Martín Castro, A.; García Ruano, J. L.; Torrente, E. *Tetrahedron* **2008**, *65*, 383.
- ¹¹ a) Posner, G. H. en *The Chemistry of Sulfones and Sulfoxides*, Patai, S.; Rappoport, Z.; Stirling, C. J. M. (Eds.); John Wiley & Sons: New York, 1988, pag. 823. b) Posner, G. H. *Acc. Chem. Res.* **1987**, *20*, 72. c) Nakamura, S.; Watanabe, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1758. d) Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Posner, G. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2753. e) Carreño, M. C.; García Luzón, C.; Ribagorda, M. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 6027. f) Brebion, F.; Delouvrié, B.; Nájera, F.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Vaissermann, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5342. g) Fernández de la Pradilla, R.; Viso, A.; Castro, S.; Fernández, J.; Manzano, P.; Tortosa, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8171. h) Brebion, F.; Goddard, J.-P.; Gomez, C.; Fensterbank, L.; Malacria, M. *Synlett* **2006**, *5*, 713. i) Carreño, M. C.; Somoza, A.; Ribagorda, M.; Urbano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 879. j) Usera, A. R.; Posner, G. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2329. k) Wedel, T.; Gehring, T.; Podlech, J.; Kordel, E.; Bihlmeier, A.; Kloppe, W. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 4631.

- ¹² a) Díaz Buezo, N.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7129. b) Díaz Buezo, N.; García Mancheño, O.; Carretero, J. C. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1451. c) Díaz Buezo, N.; de la Rosa, J. C.; Priego, J.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 3890.
- ¹³ a) Adrio, J.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 7411. b) Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synthesis* **2001** 1888. c) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *17*, 2881. d) Rodríguez Rivero, M.; de la Rosa, J. C.; Carretero, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14992. e) Rodríguez Rivero, M.; Alonso, I.; Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5443. f) Rodríguez Rivero, M.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Synlett*, **2005**, *1*, 26. g) Solá, J.; Revés, M.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5020.
- ¹⁴ Wang, C. C.; Li, J. J.; Huang, H. C.; Lee, L. F.; Reitz, D. B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2711.
- ¹⁵ García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fischer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736.
- ¹⁶ García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Pastor, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7346.
- ¹⁷ García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Alonso, I. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5994.
- ¹⁸ García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Tato, F.; Torrente, E.; Poveda, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6317.
- ¹⁹ García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Aguirre, J. M. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 5383.
- ²⁰ Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7035.
- ²¹ a) Para la reactividad de (S)-I (R = I) ver: Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2151. b) Las reacciones con carbonilos, llevadas a cabo por nuestro grupo con el derivado de litio fluorado [Li]-(S)-I (R=F): Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A.; Parra, A.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *17*, 5314, se describirán en el capítulo 3 (pag. 73)
- ²² a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Soriano, J. F.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677. b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Parra, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13048.
- ²³ a) García Ruano, J. L.; Alemán, J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4513. b) García Ruano, J. L.; Alemán, Cid, B. *Synthesis* **2006**, 687.
- ²⁴ a) Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3914. b) Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8525.
- ²⁵ Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4217.
- ²⁶ a) Arroyo, Y.; Meana, J. F.; Rodríguez, J. F.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9874. b) Garcia Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6142.
- ²⁷ Las reacciones del derivado de litio fluorado [Li]-(S)-I con sulfinil iminas llevadas a cabo por nuestro grupo: García Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6142, se describirán en el capítulo 3 (ver pag. 72)
- ²⁸ a) García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Diaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2712. b) J García Ruano, J. L.; Alemán, J.;

- Marzo, L.; Alvarado, C.; Tortosa, M.; Diaz-Tendero, S.; Fraile, A. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 8245.
- ²⁹ García Ruano, J. L.; Marzo, L.; Marcos, V.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9775.
- ³⁰ Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4534.
- ³¹ En las reacciones correspondientes a la cuaternización de cianobencilcarbaniones, la disposición de R y del CN puede diferir respecto a las estructuras representadas en el esquema 1.10 ya que van a depender también del tercer sustituyente del carbanión.
- ³² También en presencia de Cu: García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Synthesis* **2009**, 3339.
- ³³ a) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6758. b) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3687. c) Carreño, M. C.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2755. d) Carreño, M. C.; Pérez González, M.; Ribagorda, M.; Somoza, A.; Urbano, A. *Chem. Commun.* **2002**, 3052.
- ³⁴ Arai, Y.; Ueda, K.; Xie, J.; Masaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 1609.¹ Para una revisión general, véase: a) “*Radicals in Organic Synthesis. Formation of Carbon-Carbon Bond*” (Organic Chemistry Series); Giese, B. (Ed.); Pergamon. Oxford, 1986. b) Rowlands, G. J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8603.¹ Para una revisión, vease: a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulguer, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. c) Curran, D. P.; Sisko, J.; Yeske, P. E.; Liu, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1153.
- ³⁵ Para una revisión general, véase: a) “*Radicals in Organic Synthesis. Formation of Carbon-Carbon Bond*” (Organic Chemistry Series); Giese, B. (Ed.); Pergamon. Oxford, 1986. b) Rowlands, G. J. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 8603.
- ³⁶ Para una revisión, vease: a) Nicolaou, K. C.; Edmonds, D. J.; Bulguer, P. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7134. b) Jasperse, C. P.; Curran, D. P.; Fevig, T. L. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1237. c) Curran, D. P.; Sisko, J.; Yeske, P. E.; Liu, H. *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 1153.
- ³⁷ RSE: radical stabilization energy.
- ³⁸ Zipse, H. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 163.
- ³⁹ Y. Kita, M. Matsugi en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.); Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 1, pag. 1-10.
- ⁴⁰ Engel, P. S. *Chem. Rev.* **1980**, *80*, 99.
- ⁴¹ Lee, E.; Lim, J. W.; Yoon, C. H.; Sung, Y.; Kim, Y. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8391.
- ⁴² a) Kita, Y.; Sano, A.; Yamaguchi, T.; Oka, M.; Gotanda, K.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3549. b) Kita, Y.; Gotanda, K.; Sano, A.; Oka, M.; Murata, K.; Suemura, M.; Matsugi, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8345.
- ⁴³ Para una revisión, vease: a) Ollivier, C.; Renaud, P. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3415. b) Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becattini, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Ollivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A.-P.; Weber, V. *Pure Appl. Chem.*, **2007**, *79*, 223. c) Zimmerman, J.; Sibi, M. *P. Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 107.

- ⁴⁴ H. Yorimitsu, K. Oshima en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 2, pag. 11.
- ⁴⁵ Para una revisión, véase: Schaffner, A. P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291.
- ⁴⁶ Frankland, E. *J. Chem. Soc.* **1862**, 15, 363.
- ⁴⁷ a) Davies, A. G.; Robert, B. P. *Acc. Chem. Res.* **1972**, 5, 387. b) Davies, A. G. *Pure Appl. Chem.* **1974**, 39, 497.
- ⁴⁸ Miura, K.; Ichinose, Y.; Nozaki, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, 62, 143.
- ⁴⁹ Para una revisión, véase: Sibi, M. P.; Manyem, S.; Zimmerman, J. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 3263,
- ⁵⁰ Darmency, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 71.
- ⁵¹ Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10377.
- ⁵² a) Miyabe, H.; Yoshioka, E.; Kohtani, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 1254. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett*, **2004**, 1140. c) Friestad, G. K. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 5461.
- ⁵³ a) Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshida, N.; Naito, T. *Synlett* **1999**, 465. b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 403.
- ⁵⁴ Friestad, G. K.; Draghici, C.; Soukri, M.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6330.
- ⁵⁵ a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9189. b) Ryu, I.; Araki, F.; Minakata, S.; Komatsu, M. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 6335. c) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 9189.
- ⁵⁶ Para revisión, véase: Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 345.
- ⁵⁷ a) Bazin, S.; Feray, L.; Siri, D.; Naubron, J. V.; Bertrand, M. P. *Chem. Commun.*, **2002**, 2506. b) Bazin, S.; Feray, L.; Siri, D.; Vanthuyne, N.; Bertrand, M. P.; Bertrand, M. P. *Tetrahedron* **2005**, 61, 4261.
- ⁵⁸ Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Umeki, H.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 87.
- ⁵⁹ a) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12055. b) Yamada, K.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3509. c) Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Chen, J.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 6595. d) Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 795. e) Yamada, K.; Umeki, H.; Maekawa, M.; Yamamoto, Y.; Akindele, T.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2008**, 64, 7258.
- ⁶⁰ Para revisión, véase: Gilbert, B. C.; Parsons, A. F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2002**, 367.
- ⁶¹ Gilbert, B. C.; Kalz, W.; Lindsay, C. I.; McGrail, P. T.; Parsons, A. F.; Whittaker, D. T. E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1187.
- ⁶² Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Suh, Y.; Qin, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 7016. b) Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Deveau, A. M. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3249.
- ⁶³ Para una revisión, véase: Nair, V.; Ros, S.; Jayan, C. N.; Pillai, B. S. *Tetrahedron* **2004**, 60, 1959.
- ⁶⁴ Para una revisión, véase: Miyabe, H.; Naito, T. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1267.
- ⁶⁵ Para una revisión, véase: Li, C. J.; Chan, T. H. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11149. a) Yang, Y.; Chan, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 402.

- ⁶⁶ a) Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3467. b) Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8589. c) Chan, T. H.; Lu, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8605.
- ⁶⁷ Miyabe, H.; Ueda, M.; Nishimura, A.; Naito, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 131.
- ⁶⁸ Para una revisión, véase: a) Demir, A. S.; Emrullahoglu, M. *Curr. Org. Synth.* **2007**, *4*, 223. b) Linker, T.; *J. Organomet. Chem.* **2002**, *661*, 159.
- ⁶⁹ Para revisiones sobre Sml_2 , véase: a) Edmonds, D. J.; Johnston, D.; Procter, D. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3371. b) Jung, D. Y.; Kim, Y. H. *Synlett* **2005**, 3019. c) Kagan, H. B. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10351. d) Berndt, M.; Gross, S.; Holeyman, A.; Reißig, H.-U. *Synlett* **2004**, 422.
- ⁷⁰ C. Chatgililoglu en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pag. 28.
- ⁷¹ Para revisión, véase: Studer, A.; Amrein, S. *Synthesis* **2002**, 835.
- ⁷² a) Chatgililoglu, C.; *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188. b) Chatgililoglu, C.; Newcomb, M.; *Adv. Organomet. Chem.* **1999**, *44*, 67. c) Bowman, W. R.; Krintel, S. L.; Schilling, M. B. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 585.
- ⁷³ a) Martin, C. G.; Murphy, J. A.; Smith, C. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1833. b) McCague, R.; Pritchard, R. G.; Stoodley, R. J.; Williamson, D. S. *Chem. Commun.* **1998**, 2691. c) Roy, S. C.; Guin, C.; Rana, K. K.; Maiti, G. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 2435.
- ⁷⁴ Evans, P. A.; Roseman, J. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2252.
- ⁷⁵ Para revisión, véase: Chatgililoglu, C.; Lalevé, J. *Molecules* **2012**, *17*, 527.
- ⁷⁶ Sugimoto, H.; Kobayashi, M.; Nakamura, S.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4213.
- ⁷⁷ Para una revisión, véase: a) Bar, G.; Parsons, A. F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251. b) I. J. Rosenstein en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, pag. 381. c) *Stereochemistry of Radical Reactions. Concepts, Guidelines and Synthetic Applications* D. P. Curran, N. A. Porter, B. Giese (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 1996.
- ⁷⁸ Ver ref. 77c, pag. 23.
- ⁷⁹ Para una revisión, véase: P. Renaud en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 1, pag. 400.
- ⁸⁰ Ver ref. 77c, pag. 147.
- ⁸¹ a) Para una revisión sobre ciclaciones radicalicas, véase: Rowlands, G. J. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 1593. b) Miyata, O.; Muroya, K.; Kobayashi, T.; Yamanaka, S.; Kajisa, S.; Koide, J.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 4459. c) Matsugi, M.; Gotanda, K.; Ohira, C.; Suemura, M.; Sano, A.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6928. d) Dombroski, M. A.; Kates, S. A.; Snider, B. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2759.
- ⁸² a) Bar, G.; Parson, A. F.; Thomas, C. B. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *2*, 373. b) Damm, W.; Giese, B.; Hartung, J.; Hasskel, T.; Houk, N.; Hüter, O.; Zipse, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *31*, 902.
- ⁸³ Schubert, S.; Renaud, P.; Carrupt, P. A.; Schenk, K. *Helv. Chim. Acta*, **1993**, *76*, 2473.
- ⁸⁴ Giese, B.; Damm, W.; Dickhaut, J.; Wetterich, F.; Sun, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6097.
- ⁸⁵ Hanessian, S.; Yang, H.; Schaum, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2507.
- ⁸⁶ Para revisión, véase: Renaud, P.; Gerster, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2562.

- ⁸⁷ Guindon, Y.; Lavallce, J.-F.; Llinas-Brunet, M.; Homer, G.; Rancourt, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9701.
- ⁸⁸ Enholm, E. J.; Lavieri, S.; Cordova, T.; Ghiviriga, I. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *44*, 531.
- ⁸⁹ Ver ref. 43c, pag. 178. b) N. A. Porter en *Radicals in Organic Synthesis*, P. Renaud, M. P. Sibi (Eds.), Wiley-VCH, Weinheim, 2001, Vol. 2, pag. 416.
- ⁹⁰ *Stereoselective Radical Reactions*. M. P. Sibi, T. R. Ternes en *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera (Ed.), WILEY-VCH, 2000, pag. 507.
- ⁹¹ Sibi, M. P.; Ji, J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 190.
- ⁹² Para una revisión, véase: a) Sibi, M. P.; Zimmerman, J. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 107. b) Sibi, M. P.; Porter, N. A. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 163.
- ⁹³ Porter, N. A.; Wu, J. H.; Zhang, G.; Reed, A. D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6702.
- ⁹⁴ J. H. Wu, R. Radinov, N. A. Porter, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029.
- ⁹⁵ a) Renaud, P.; Carrupt, P.-A.; Gerster, M.; Schenk, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1703.
b) Renaud, P.; Bourquard, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1707.
- ⁹⁶ Renaud, P.; Bourquard, T.; Gerster, M.; Moufid, N. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 1669.
- ⁹⁷ Lacôte, E.; Malacria, M.; C. R. Acad. Sci. Paris, Ser. IIc. **1998**, 191.
- ⁹⁸ Hiroi, K.; Ishii, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7071.

CAPÍTULO 2

*Reactividad de 2-p-tolilsulfinil bencilcarbaniones α -fluorados:
Fluorobencilación estereocontrolada de vinil sulfonas y esteres α,β -
insaturados.*

2.1. ANTECEDENTES

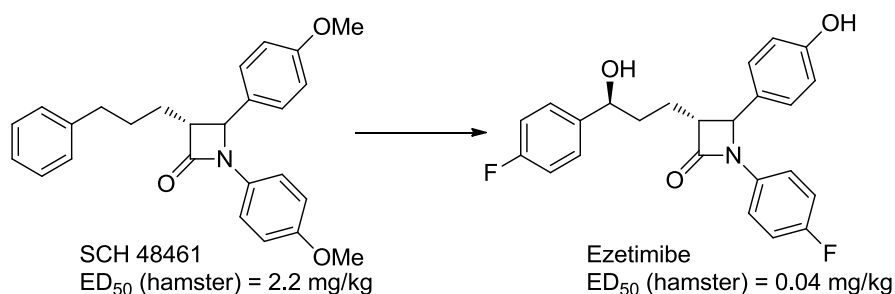
2.1.1. INTRODUCCIÓN

El átomo de flúor es capaz de conferir propiedades químicas y biológicas excepcionales a las moléculas orgánicas que le contienen, como resultado de su electronegatividad y tamaño.¹ Su principal atractivo reside en su elevada electronegatividad, la mayor de la escala de Pauling ($\epsilon = 3.98$), determinante de una notable polarización de los enlaces C-F y unas fuertes interacciones dipolares con otros grupos funcionales que provocan severas restricciones conformacionales condicionantes de la geometría molecular. Por otra parte, su pequeño tamaño, con un radio de van der Waals muy similar al del hidrógeno ($H = 1.2 \text{ \AA}$, $F = 1.47 \text{ \AA}$), determina que la sustitución de un hidrógeno por un flúor no suponga un cambio significativo en el perfil estérico de una molécula, pero sí de sus características electrónicas, lo que se traduce en una modificación sustancial de sus propiedades farmacocinéticas que, en el caso de moléculas candidatas a ser utilizadas como fármacos, supone una importante variación de su actividad biológica. Entre los efectos que la incorporación de un átomo de flúor produce en la actividad biológica de las moléculas podemos citar:

i. Incremento de la estabilidad metabólica² cuando se bloquean posiciones metabólicamente lábiles (siempre que la pequeña diferencia estérica con el átomo de hidrogeno no suponga ninguna alteración insuperable). Un ejemplo particularmente interesante lo tenemos en el inhibidor de la absorción del colesterol Ezetimibe, cuya actividad es notablemente superior a la de la molécula SCH 48461, debido a que los dos átomos de F previenen la oxidación a fenol de los anillos aromáticos correspondientes.

¹ a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 308-319. b) O'Hagan, D.; Al-Maharik, N. *Aldrichimica Acta*, **2011**, 44, 65.

² a) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1. b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem*. **2004**, 5, 637.



Esquema 2.1

ii. Aumento de la lipofilia.^{2b} Conseguir un equilibrio correcto entre lipofilia y otros parámetros de polaridad supone uno de los objetivos de la química médica, por cuanto este equilibrio determina la afinidad con las proteínas objetivo.

iii. Modificación sustancial de los valores de *pKa* que, en algunos casos, se han mostrado muy beneficiosas para mejorar la absorción oral.³

iv. Estabilización de los enlaces peptídicos de los complejos ligando-proteína.

Como conclusión podría decirse que el flúor sirve para bloquear posiciones metabólicamente lábiles de la molécula y producir modificaciones físico-químicas que incrementan la afinidad de la molécula con la proteína objetivo.

Aunque solo existen unos 30 productos naturales organofluorados,⁴ el 30% de los compuestos agroquímicos⁵ y el 10% de productos farmacéuticos⁶ poseen enlaces C-F. Entre éstos se encuentran algunos de los fármacos más vendidos como el Prozac (antidepresivo), el Ciprobay (antebacteriano) y el Lipitor (fármaco para rebajar el colesterol) (figura 2.1).

³ Donetti, A.; Cereda, E.; Ezhaya, A.; Micheletti, R. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 957.

⁴ a) Harper, D. B.; O'Hagan, D.; Murphy, C. D. *Handbook of environmental chemistry* **2003**, 3, 141. b) H. Deng, D. J. O'Hagan, C. Schaffrath, *Nat. Prod. Rep.* **2004**, 21, 773.

⁵ a) Jeschke, P. *ChemBioChem.* **2004**, 5, 570. b) Pesenti, C.; Viani, F. *ChemBioChem.* **2004**, 5, 591.

⁶ a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881. b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. c) Isanbor, C.; O'Hagan, D. J. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303. d) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305. e) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem.* **2004**, 5, 637. f) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 15, 4359.



Ciprobav

Lipitor

E

2.1.2.1. Formación del enlace C-F con reactivos de fluoración⁹

Estos reactivos, cuyo principal inconveniente radica en su alto precio y, en muchos casos, su elevada toxicidad, presentan problemas de regioselectividad y estereocontrol. En función de su naturaleza podemos clasificarlos en *electrófilos* y *nucleófilos*, y atendiendo a la transformación estereoquímica que provocan podemos diferenciar entre fluoraciones diastereoselectivas y enantioselectivas.

a. Fluoraciones electrófilas diastereoselectivas

En este grupo se encuentran recogidas las fluoraciones en las que el sustrato es el que controla la diastereoselectividad. Se realizan con reactivos de fluoración comerciales no quirales (Figura 2.2) entre los que cabe destacar el NFSI¹⁰ y el Selectfluor^{TM11}. Se han utilizado en la síntesis de α -fluorocetonas,¹² α -fluoroesteres,¹³ α -fluoroamidas¹⁴ y α -fluorofosfonatos.¹⁵

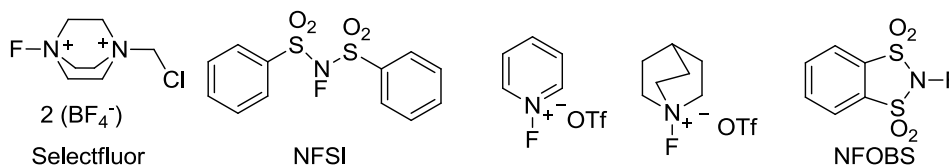


Figura 2.2

La fluoración del enolato de litio I en presencia de NFSI supone un buen ejemplo de preparación de α -fluorocetonas, en el que los buenos excesos diastereoisoméricos

⁹ Para una revisión; véase: a) Cahard, D.; Xu, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecouke, X.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 558. b) Ma, J.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1.

¹⁰ Konas, D.W.; Coward J. K. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2105.

¹¹ a) Lal G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215. b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048.

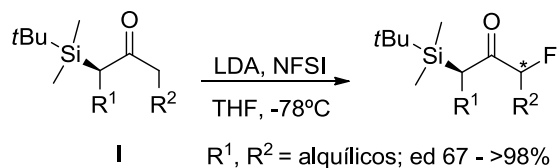
¹² a) Poss, A. J.; Shia, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4721. b) Manthey, M. K.; Gonzalez-Bello, C.; Abell, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 625.

¹³ a) Ihara, M.; Kai, T.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2357. b) Ihara, M.; Taniguchi, N.; Kai, T.; Satoh, K.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 221. c) Ihara, M.; Kawabuchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1041.

¹⁴ a) Genet, J. P.; Durand, J. O.; Roland, S.; Savignac, M.; Jung, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 69. b) Davis, F. A.; Kasu, P. V. N.; Sundarababu, G.; Qi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7546. c) Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4730.

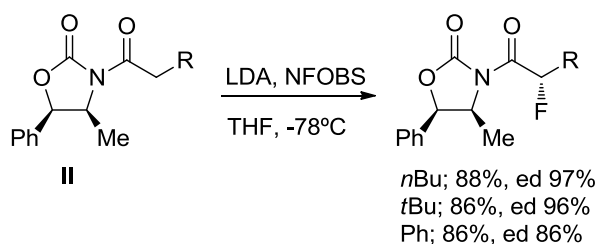
¹⁵ Differding, E.; Duthaler, R. O.; Krieger, A.; Ruegg, G. M.; Schmit, C. *Synlett* **1991**, 395.

obtenidos se deben al grupo sililo, muy voluminoso, que actúa como grupo director de la selectividad (esquema 2.2).¹⁶



Esquema 2.2

Las fluoraciones realizadas sobre sustratos portadores de auxiliares quirales suelen ser bastante diastereoselectivas. Tal es el caso de las llevadas a cabo sobre oxazolidinonas quirales.¹⁷ Así, la fluoración del imido enolato de litio quiral generado a partir de la oxazolidinona II (esquema 2.3),¹⁸ transcurre con excesos diastereoisoméricos mayores del 96%. Resulta destacable que cuando $R = \text{Ph}$, en que se generan fluoruros bencílicos, la eficacia del método decrece, observándose una disminución del ed (86%).



Esquema 2.3

b. Fluoraciones electrófilas enantioselectivas.^{9b}

Actualmente, la búsqueda de métodos de fluoración enantioselectiva constituye un importante objetivo de la química de los compuestos orgánicos fluorados.

Una de las opciones posibles es el uso de agentes de fluoración quirales. Entre 1988 y el 2000 aparece la primera familia de este tipo agentes de fluoración,¹⁹ constituida por

¹⁶ Enders, D.; Potthoff, M.; Raabe, G.; Runsink, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 2362.

¹⁷ Davis, F. A.; Kasu, P. V. N.; Sundarababu, G.; Qi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7546.

¹⁸ Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4730.

¹⁹ a) Diferding, E.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6087. b) Takeuchi, Y.; Satoh, A.; Suzuki, T.; Kameda, A.; Dohrin, M.; Satoh, T.; Koizumi, T.; Kirk, K. L. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, 45, 1085. c) Takeuchi,

sulfonamidas cíclicas *N*-fluoradas enantioméricamente puras. El principal inconveniente de estos reactivos es su síntesis, que requiere el uso de reactivos peligrosos e implica numerosas etapas de reacción. Además, tanto los niveles de enantioselectividad alcanzados hasta el momento como su aplicabilidad resultan insuficientes (figura 2.3).

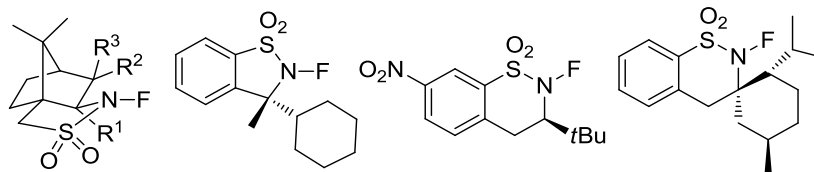


Figura 2.3

Un gran avance en el diseño de este tipo de reactivos se consiguió al preparar sales de *N*-fluoroamonio cinchona²⁰ (figura 2.4) como nuevos agentes de fluoración quirales. Estos reactivos pueden obtenerse por fluoración de la correspondiente cinchona con Selectfluor o NFSI en un solo paso.

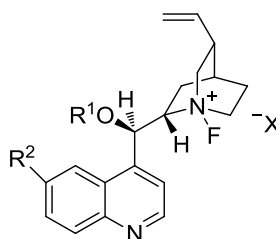
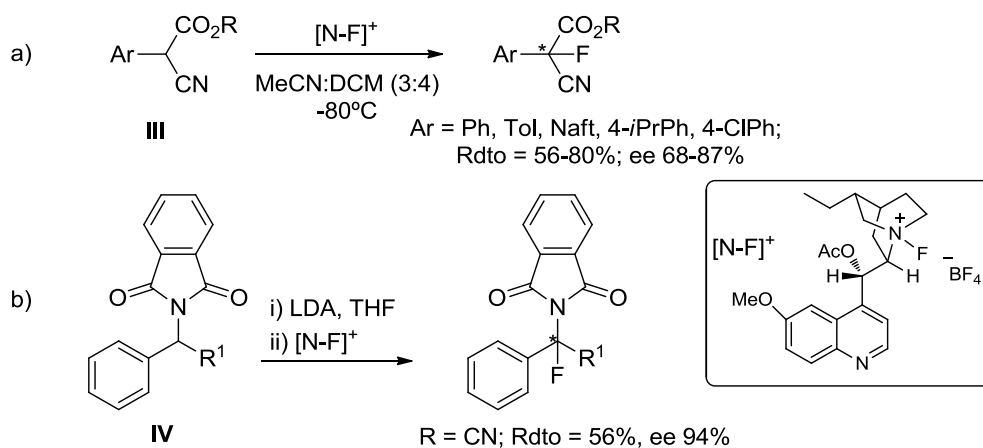


Figura 2.4

En la reacción a del esquema 2.4^{20b} vemos, que en presencia del reactivo **III**, se llevan cabo fluoraciones enantioselectivas de posiciones bencílicas muy activadas, obteniéndose productos fluorados cuaternarios con unos excesos enantioméricos solamente moderados. Por el contrario, en la reacción b) de dicho esquema se observa que la fluoración electrófila enantioselectiva de las *N*-ftaloilfenilglicinas **IV**, conduce a las correspondientes α -fluoro- α -fenilglicinas con unas enantioselectividades excelentes.

Y.; Suzuki, T.; Satoh, A.; Shiragami, T.; Shibata, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5708. d) Shibata, N.; Liu, Z.; Takeuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1954. e) Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7583. f) Cahard, D.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Roques, N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699.

²⁰ a) Shibata, N.; Suzuki, E.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728. b) Shibata, N.; Suzuki, E.; Asahi, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001.



Esquema 2.4

También el empleo de bases quirales²¹ en presencia de reactivos de fluoración convencionales, como los indicados anteriormente, ha sido utilizado como método formación enantioselectiva de enlaces C-F, aunque los resultados obtenidos resultan bastante pobres.

Otra herramienta, en competencia con la anterior, para la síntesis enantioselectiva de derivados fluorados lo constituye el empleo de catálisis metálica en presencia de agentes de fluoración aquirales.²² Se han ensayado un gran número de combinaciones de metales y ligandos quirales (figura 2.5), pero su limitación está en ser aplicable solo a sustratos con metilenos activados. Así, Togni consigue la primera versión catalítica, en presencia del complejo de titanio **V**,²³ en la que obtienen excesos enantioméricos de hasta el 90% en la fluoración de β -cetoésteres, y con el ligando **VI**²⁴ de hasta el 93%. Sodeoka²⁵ en 2002, describe fluoraciones enantioselectivas muy eficientes, tanto de β -cetoésteres (hasta 93% ee) como de β -cetofosfonatos (hasta 98% ee) y oxindoles (hasta 98% ee), en presencia de complejos de diarilfosfina-paladio (figura 2.5). También se han usado bisoxazolininas quirales bidentadas en combinación con diversos metales. Así, en

²¹ Armstrong, A.; Hayter, B. R. *Soc. Chem. Commun.* **1998**, 621.

²² Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2708.

²³ Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 4359.

²⁴ Ibrahim, H.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1147.

²⁵ β -Cetoésteres: a) Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamas, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 14530. Oxindoles: b) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 10164. β -Cetofosfonatos: c) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Shimura, Y.; Shimizu, T.; Umebayashi, N.; Tamura, T.; Sasamoto, N.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 1447. d) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Tsuchiya, Y.; Moriya, K.-i.; Goto, T.; Sodeoka, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 7168.

presencia con Ni(II)^{26} y Cu(II)^{27} se obtienen α -fluoro- β -cetoesteres con excesos enantioméricos de hasta el 93%. Las bisoxazolininas tridentadas **VII**,²⁸ han sido empleadas con éxito en la fluoración electrófila enantioselectiva de β -cetofosfonatos, obteniéndose unas enantioselectividades que van de moderadas a muy buenas en presencia de los correpondientes complejos de Zn.

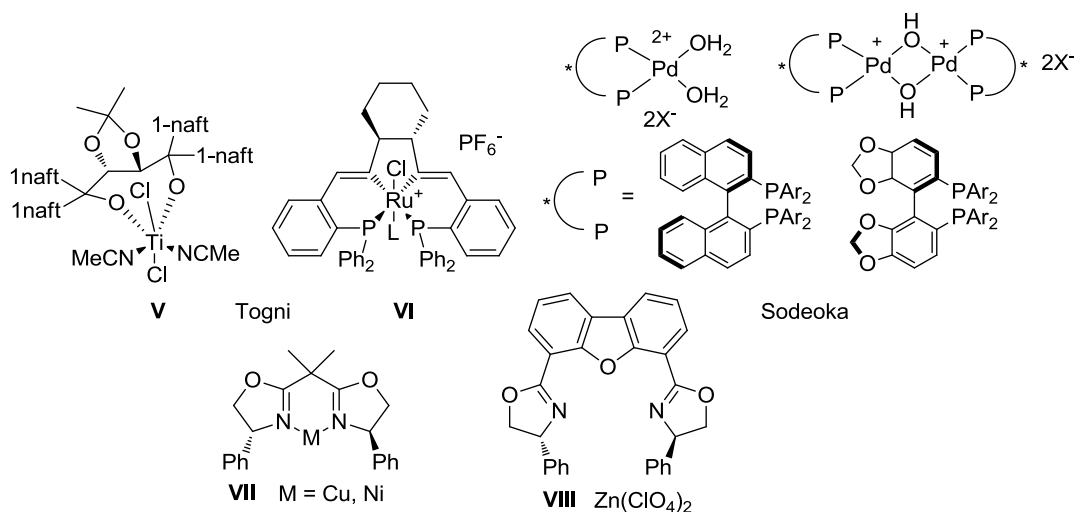


Figura 2.5

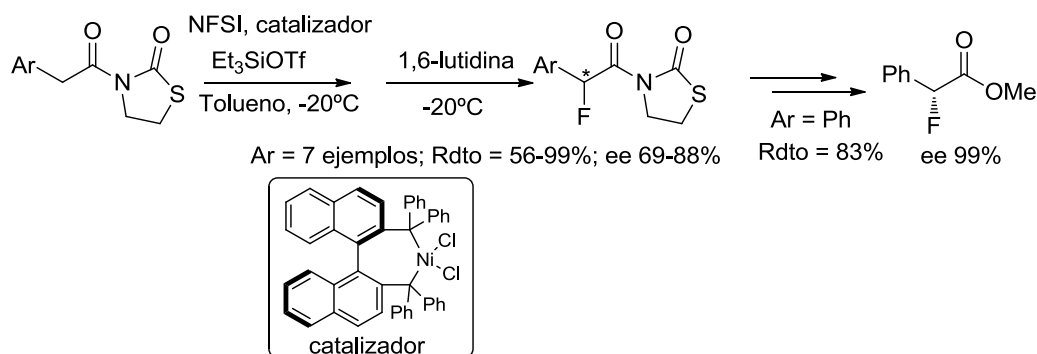
Sodeoka y col.²⁹ describen la síntesis de aril acetatos monofluorados quirales a través de un proceso de fluoración asimétrica seguida de la metanolisis del correspondiente oxindol protegido, lo que supone la primera fluoración asimétrica de equivalentes sintéticos de esteres. Hay que destacar, que se trata de uno de los pocos ejemplos en los que no es necesaria la presencia de dos grupos activantes atractores de electrones para que la fluoración tenga lugar aunque, además del complejo quiral de níquel, se requiere la presencia de cantidades substequiométricas de Et_3SiOTf y de base para alcanzar buenos rendimientos y enantioselectividades en los aductos fluorados bencílicos resultantes (esquema 2.5).

²⁶ Shibata, N.; Kohno, J.; Takai, K.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 4204.

²⁷ a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 1007. b) Nie, J.; Zhu, H.-W.; Cui, H.-F.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3053. c) Shibata, N.; Ishimura, T.; Nagai, T.; Kohno, J.; Toru, T. *Synlett* **2004**, 1703.

²⁸ Bernardi, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2005**, 1324.

²⁹ Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5435.



Esquema 2.5

También la organocatálisis supone una alternativa a considerar para la formación enantioselectiva de enlaces C-F.³⁰ Cabe destacar las aportaciones de Jørgensen³¹ y MacMillan³² que consiguen, haciendo uso de sus catalizadores (figura 2.6), enantioselectividades de hasta el 97% y el 99% en la α -fluoración directa de aldehídos con NFSI.

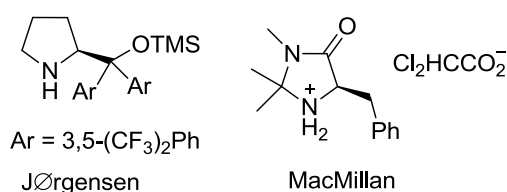


Figura 2.6

c. Fluoraciones nucleófilas.

Es un hecho que los agentes nucleófilos de fluoración se han desarrollado mucho menos que los electrófilos, por lo que hay muy pocos ejemplos de monofluoración³³ nucleófila descritos en la literatura. Entre ellos³⁴ cabe destacar el Deoxofluor y el DAST.

³⁰ Para una revisión, véase: Valeró, G.; Companyo, X.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2018.

³¹ Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjoersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 3703.

³² Beeson, T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8826.

³³ Para una revisión, véase: Hollingworth, C.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2929.

³⁴ Para una revisión, véase: a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis*, **2002**, 17, 2561. DAST: b) Lal G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozon, F. M. J. *Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215. c) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi,

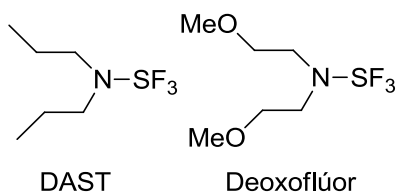


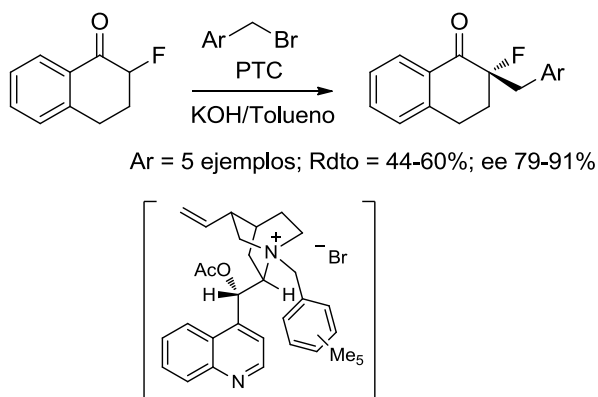
Figura 2.7

2.1.2.2. Formación de compuestos monofluorados por transformación de otros que ya poseen un átomo de flúor

a. Formación de enlaces C-C

Se han realizado numerosas transformaciones asimétricas, con formación de enlaces C-C, aplicadas a sustratos fluorados proquirales. Muchas de estas reacciones conducen a compuestos carbonílicos con un centro estereogénico fluorado cuaternario en posición α , como consecuencia de la alquilación catalítica asimétrica del correspondiente fluoroenolato.

Un ejemplo es la alquilación catalítica asimétrica de la α -fluorotetralona con bromuros bencílicos en presencia de cinchona como catalizador de transferencia de fase (PTC). La alquilación, conduce a la cetona fluorada con enantioselectividades moderadas (esquema 2.6).³⁵



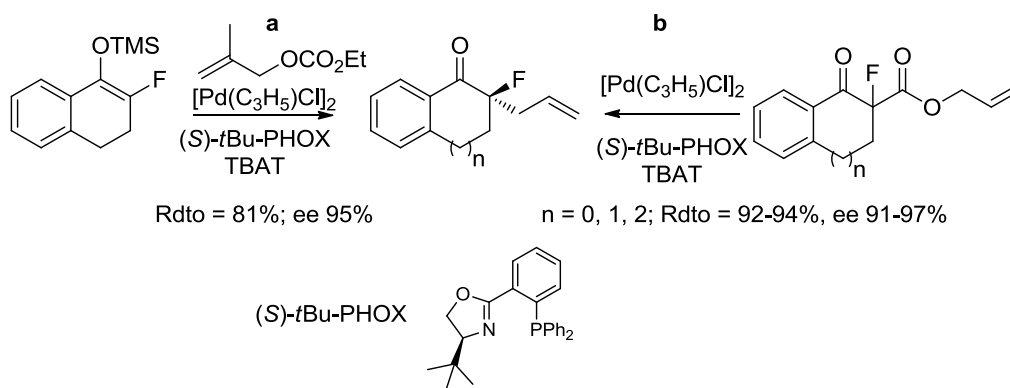
R. J.; Prozonic, F.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048. Deoxofluor: d) Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883.

³⁵ Arai, S.; Oku, M.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6785.

Esquema 2.6

Una alquilación similar, catalizada por complejos quirales de paladio, ha sido descrita por Paquin y col.³⁶ Consiste en la alilación enantioselectiva de éteres silil enólicos fluorados. En la reacción a del esquema 2.7 vemos, que en presencia del sistema (S)-tBu-PHOX y Pd, se forman los productos fluorados quirales con buenos rendimientos y enantioselectividades en condiciones suaves.

Cabe destacar que estos procesos de alilación enantioselectiva también pueden formarse en procesos de descarboxilación-alilación, que presentan una mayor economía atómica, además de ser más accesibles los compuestos de partida. Así, Nakamura y col.³⁷ describen la reacción con tetralonas fluoradas de 5, 6 y 7 miembros, obteniéndose los correspondiente aductos con centros quirales fluorados cuaternarios con excelentes rendimientos y enantioselectividades (reacción b, esquema 2.7).



Esquema 2.7

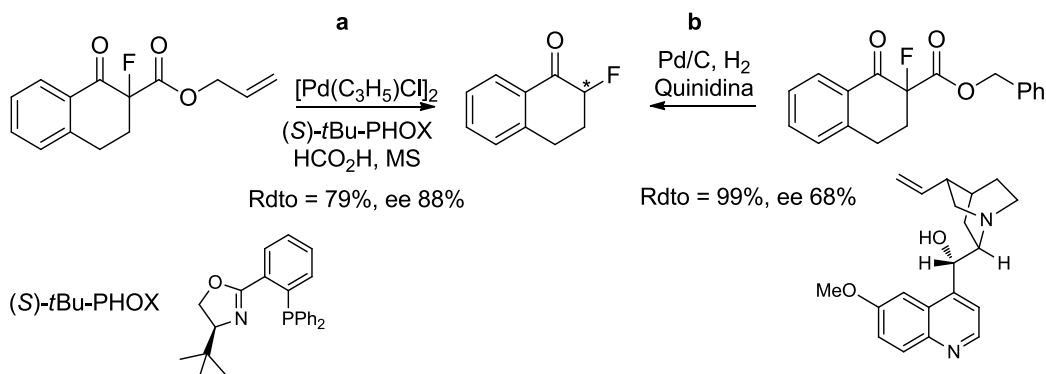
b. Formación de enlaces C-H

Esta estrategia permite la formación de carbonos terciarios estereogénicos fluorados a través de dos vías principales: protonación de enolatos proquirales e hidrogenación de fluoroalquenos. El mejor resultado obtenido en la protonación de enolatos se consigue en presencia de un sistema catalítico de paladio, que tras un proceso de descarboxilación y posterior protonación del enolato de paladio proquiral,

³⁶ Belanger, E.; Cantin, K.; Messe, O.; Tremblay, M.; Paquin, J. F. *J Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1034.

³⁷ Nakamura, M; Hajra, A.; Endo, K.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 7248.

conduce al producto fluorado terciario con una buena enantioselectividad (reacción a, esquema 2.8).³⁸ Un proceso similar realizado por Henin, en presencia de bases quirales, solo consigue enantioselectividades moderadas (reacción b, esquema 2.8).³⁹

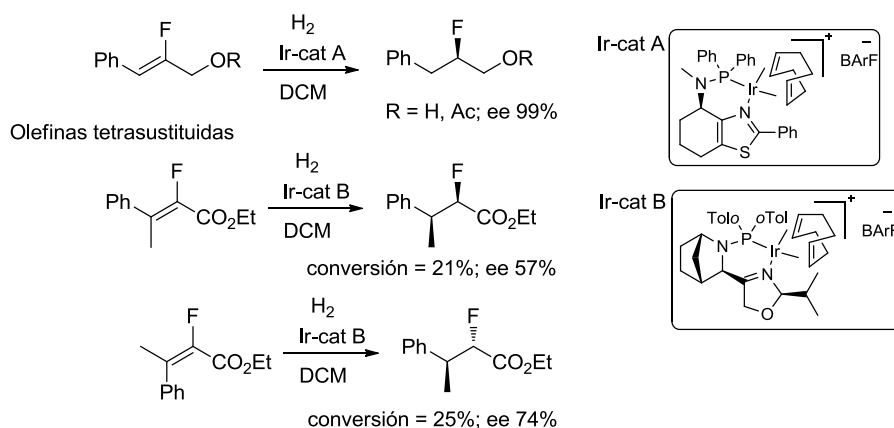


Esquema 2.8

En lo que se refiere a la hidrogenación asimétrica de olefinas fluoradas, cabe destacar el estudio realizado en presencia de complejos de iridio, en el que, para algunas olefinas, se observa una competencia entre hidrogenación y desfluoración. Con las condiciones adecuadas y en presencia del ligando quiral óptimo, se consiguen excelentes enantioselectividades además de eliminar el problema de la desfluoración. Hay que destacar que los intentos de hidrogenación de olefinas fluoradas tetrasustituidas, con el objetivo de crear dos centros quirales contiguos, uno de ellos fluorado, transcurren con malos resultados ya que transcurren con baja conversión y excesos enantioméricos moderados (esquema 2.9).

³⁸ Mohr, J. T.; Nishimita, T.; Behenna, D. C.; Stolz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11348.

³⁹ Baur, M. A.; Riahi, A.; Henin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2755.



Esquema 2.9

2.1.2.3. Formación de enlaces C-C con “building blocks” fluorados. Monofluoroalquilaciones

En esta metodología se parte de moléculas sencillas fluoradas que dan acceso a otras, también fluoradas, más complejas. Su aplicación en síntesis orgánica a moléculas di-, tri- y polifluoradas en un resto alquílico ha sido ampliamente estudiada,^{40,8} habiéndose incidido mucho menos en los procesos que dan acceso a derivados monofluoroalquilados partiendo de compuestos monofluorados en el electrófilo y en el nucleófilo.

a. Monofluoroalquilación electrófila.

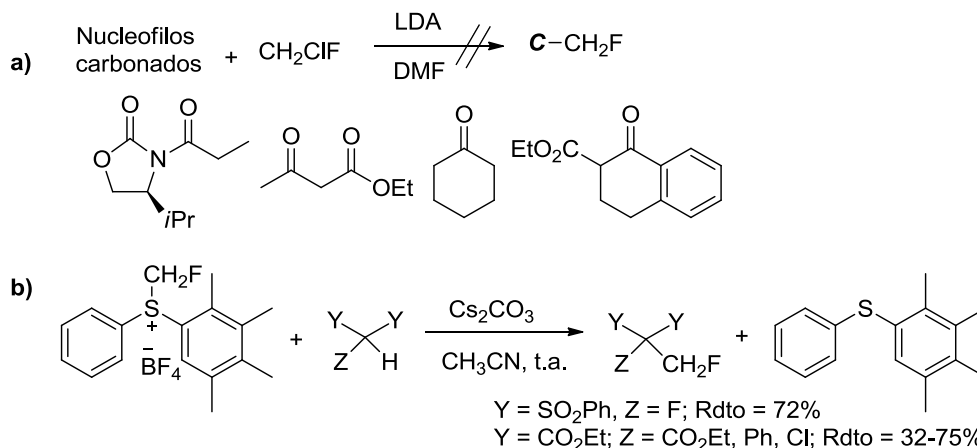
La monofluorometilación electrófila se ha desarrollado de forma indirecta, usando equivalentes sintéticos electrófilos de fluorometilo.⁴¹ Hasta el momento, este tipo de reacciones parece ser poco eficaz con nucleófilos carbonados. Así, Hu y col.,⁴² en sus intentos de C-monofluorometilación electrófila de diferentes compuestos enolizables (β -cetoesteres, cetonas y *N*-aciloxazolidinonas quirales) tratados con LDA en presencia de CH_2ClF , CH_2IF ó TsOCH_2F (reactivos de monofluoración), no consiguen los resultados deseados (reacción a, esquema 2.10), a pesar de haber obtenido la O-, S- y N-

⁴⁰ Para una revisión, véase: Nie, J.; Guo, H. C.; Cahard, D.; MA, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.

⁴¹ a) Gerus, I. I.; Kolomeitsev, A. A.; Kolycheva, M. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 31. b) Zhang, M.-R.; Ogawa, M.; Furutsuka, K.; Yoshida, Y.; Suzuki, K. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1879.

⁴² Zhang, W.; Zhu, L.; Hu, J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10569.

monofluorometilación de distintos sustratos. Prakash y col.⁴³ utilizando el tetrafluoroborato de S-(monofluorometil)diarilsulfonio (reacción b, esquema 2.10) solo pueden llevar a cabo la fluoroalquilación con sustratos triplemente activados. Cabe destacar que esta metodología de monofluoroalquilación electrófila no ha sido aplicada en procesos diastereo- o enantioselectivos.



Esquema 2.10

b. Monofluoroalquilación nucleófila.

Es bien sabido que la mayor parte de los carbaniones fluorados primarios y secundarios son especies cinéticamente inestables⁴⁴, por lo que la química de estos carbaniones fluorados es muy diferente de la de sus análogos no fluorados.

Los carbaniones fluorados presentan una baja estabilidad (provocada por la repulsión entre los pares electrónicos del átomo de F, de pequeño tamaño, y el par electrónico no enlazante del centro carbaniónico) que provoca la fácil α -eliminación de fluor para dar un carbeno. La introducción de grupos atractores de electrones que estabilicen el carbanión permite contrarrestar esta tendencia y, así, en los últimos años, se ha desarrollado el uso de distintos carbaniones fluorados, entre los que cabe destacar

⁴³ Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, 10, 557.

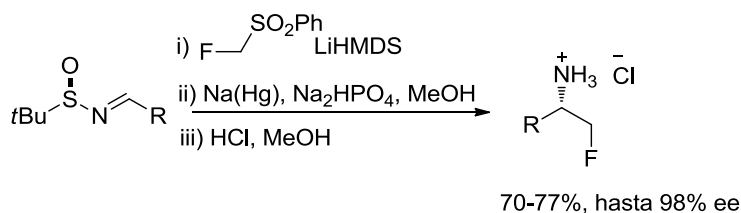
⁴⁴ Farnham, W. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1640.

los estabilizados por grupos sulfonilo (figura 2.8),⁴⁵ que permiten acceder a sustratos monofluorados por fluorometilación nucleófila.



Figura 2.8

En 2006, el grupo de Hu describe la primera adición altamente diastereoselectiva con fluorometil fenil sulfona como agente de monofluorometilación de *N*-*terc*-butil sulfinil iminas enantiopuras, generando quiralidad en el carbono nitrogenado, en posición β respecto al átomo de flúor, para dar α -monofluorometil aminas con buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades. El mismo autor ha descrito adiciones análogas a cetiminas, también con resultados excelentes.⁴⁶ Es de destacar que, el grupo sulfonilo activante se ha de eliminar al final de la secuencia sintética, por lo que el reactivo no permite la creación de compuestos con el átomo de flúor unido a un centro estereogénico.



Esquema 2.11

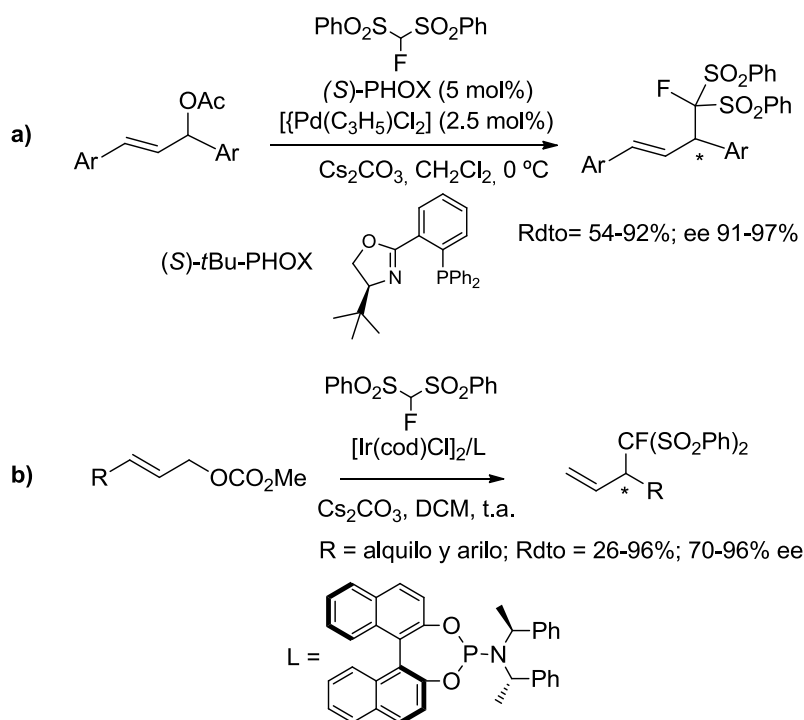
Este tipo de reactivos también se han aplicado a procesos que implican catálisis metálica y organocatálisis. Como ejemplo de la primera, Shibata y col.⁴⁷ hicieron reaccionar acetatos alílicos con bis(fenilsulfonil)fluorometano, en presencia de complejos quirales de (*S*)-*i*Pr-PHOX y Pd (reacción a, esquema 2.12), obteniendo los productos de sustitución fluorados con buenos rendimientos y excelentes

⁴⁵ Para una revisión, véase: Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921.

⁴⁶ a) Adición a aldminas: Li, Y.; Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Zheng, J.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1693. b) Adición a cetiminas: Li, Y.; Hu, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11443.

⁴⁷ Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973.

enantioselectividades. Más recientemente, Zhao y You⁴⁸ han descrito una sustitución alílica con el mismo derivado fluorado, catalizada por el complejo de $[\text{Ir}(\text{cod})\text{Cl}]_2/\text{fosforamidito}$, con ee moderados a buenos (reacción b, esquema 2.12).



Esquema 2.12

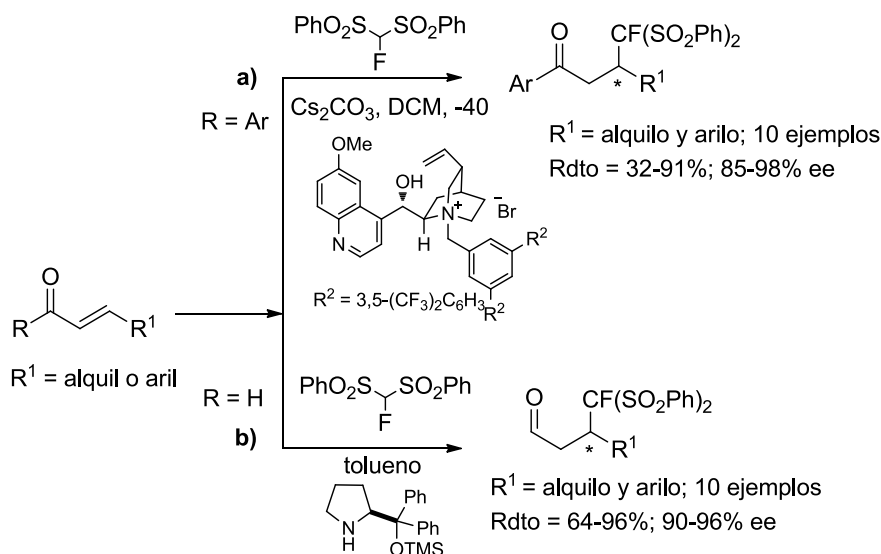
La notable acidez conferida por dos grupos sulfonilo al bis(fenilsulfonil)fluorometano determina el que sea un muy buen candidato para su empleo como nucleófilo en adiciones conjugadas a carbonilos conjugados en versión organocatalítica. Así, Shibata y col.⁴⁹ describieron en 2008 la primera monofluorometilación enantioselectiva organocatalítica de cetonas α,β -insaturadas en presencia de sales de quinidinio, que proporciona buenos rendimientos y elevada enantioselectividad (reacción a, esquema 2.13). Excelentes resultados obtuvieron también, de manera independientemente, Rios⁵⁰ y Córdova⁵¹ en la adición conjugada

⁴⁸ Liu, W. B.; Zheng, S. C.; He, H.; Zhao, X. M.; Dai, L. X.; You, S. L. *Chem. Commun.* **2009**, 6604.

⁴⁹ Furukawa, T.; Shibata, N.; Mizuta, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051.

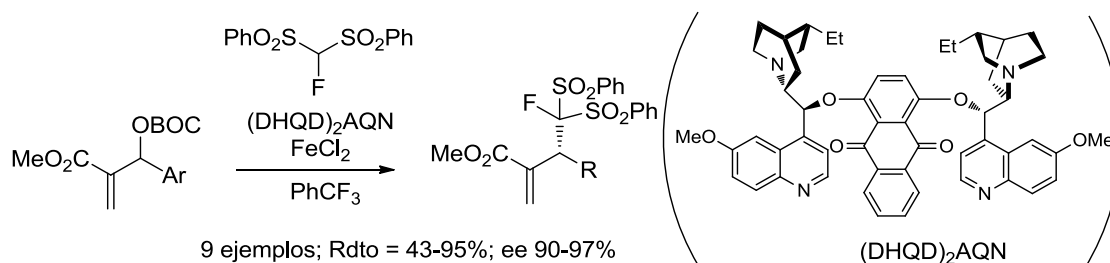
⁵⁰ Alba, A. -N.; Compayó, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035.

enantioselectiva de nucleófilos monofluorados activados a aldehídos insaturados con el trimetilsilileter del diarilprolinol (catalizador de Jorgensen) (reacción b, esquema 2.13).



Esquema 2.13

Más recientemente se ha descrito la monofluorometilación por sustitución alílica en carbonatos, en presencia de catálisis cooperativa de FeCl_2 con un alcaloide bis(cinchona) que transcurre con altos rendimientos y enantioselectividades (esquema 2.14).⁵²



Esquema 2.14

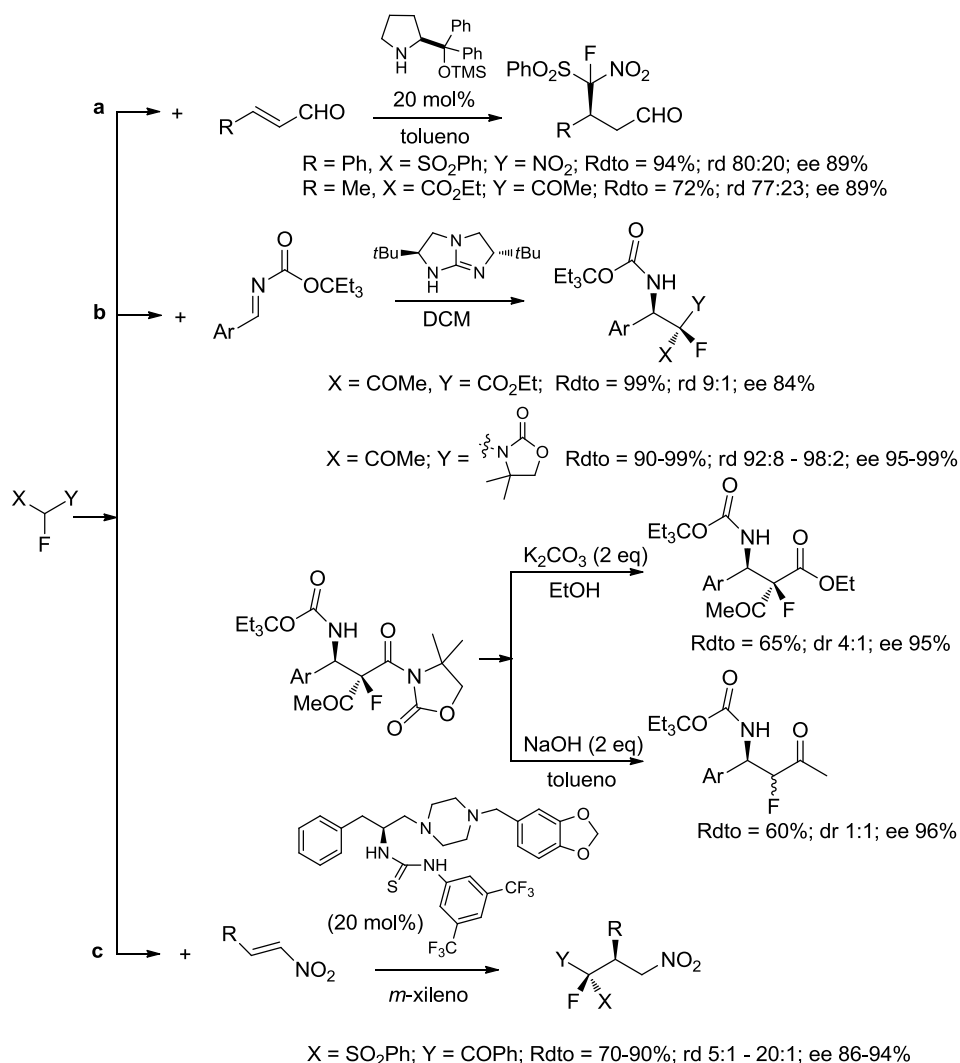
En el esquema 2.15, se muestran otros procesos similares en que los aniones fluorados están estabilizados por distintas parejas de grupos atractores de electrones

⁵¹ Ullah, F.; Zhao, G. -L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Hammar, P.; Sun, J.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10013.

⁵² Furukawa, T.; Kawazoe, J.; Zhang, W.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684.

(NO₂-SO₂Ph, SO₂Ph-COR, COR-CO₂Et, COR-aciloxazolidinona) se adicionan a distintos aceptores. Así, con aldehídos α,β -insaturados en presencia del catalizador de Jorgensen (20 mol%) se consiguen excesos diastereoisoméricos moderados (reacciona a, esquema 2.15).⁵¹ Lo mismo sucede en las adiciones a las N-Eoc iminas, en presencia de un catalizador de guanidina (reacción b, esquema 2.15).^{53a} Sin embargo, con aniones estabilizados por la pareja COR-aciloxazolidinona, mucho más elaborada, y bajo las mismas condiciones los resultados mejoran sensiblemente. Hay que destacar que mientras la transformación de la función oxazolidinona en el ester metílico transcurre con buenos rendimientos, los intentos de desacilación y descarboxilación producen racemización, obteniéndose los esteres o cetonas como mezclas de diastereoisómeros 4:1 y 1:1, respectivamente (reacción b, esquema 2.15). También la adición del anión de CF(SO₂Ph)COPh sobre β -nitro estirenos catalizada por una urea (20 mol%), conduce a los correspondientes productos de adición conjugada con excelentes resultados (reacciona c, esquema 2.15).^{53b}

⁵³ a) Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C. -H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779. b) Cui, H.-F.; Li, P.; Wang, X.-W.; Zhu, S.-Z.; Zhao, G. J. *Fluorine. Chem.* **2012**, *133*, 120.



Esquema 2.15

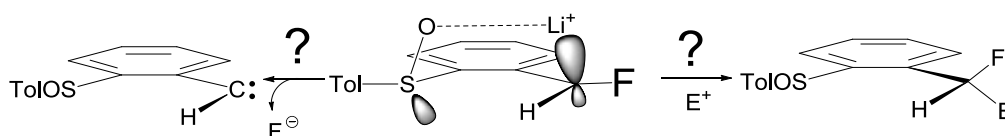
Hemos de recalcar que todos estos procesos implican la eliminación reductora de los grupos sulfonilo al final de la secuencia, lo que implica una considerable pérdida de economía atómica. Por otra parte, la mayor parte de estas eliminaciones produce los compuestos de monofluormetilación en los que el flúor está unido a un carbono aquiral. En los casos donde solo uno de los grupos activantes es sulfonilo (que genera

compuestos con carbonos monofluorados quirales), su eliminación no es estereoselectiva.^{54,45}

c. Contribución de nuestro grupo a la monofluoración nucleófila.

La utilización del grupo sulfinilo como estabilizador químico y configuracional de bencilcarbaniones ha sido objeto de nuestra atención durante los últimos años. Desde su descubrimiento⁵⁵ se han explorado sus reacciones con distintos electrófilos así como el comportamiento de diversos derivados bencílicos sustituidos, actuando como nucleófilos, en el que la mayor parte de las reacciones estudiadas transcurren con un completo control de la estereoselectividad en la posición bencílica, tal y como se ha visto en el primer capítulo de esta Tesis doctoral. Además en procesos de adición a electrófilos proquirales, en los que se genera un centro quiral adicional al bencílico, el control de la diastereoselectividad es también muy eficaz, aunque no suele ser completo.

Con estos precedentes, nos planteamos la pregunta de si la estabilidad conferida por el grupo sulfinílico sobre los carbaniones bencílicos, sería suficiente para evitar la α -eliminación de fluoruro en los monofluorbencilcarbaniones, haciendo así un papel equivalente al de los dos grupos electrón-atractores utilizados habitualmente para este fin. Caso de conseguirse, estos aniones fluorados serían excelentes reactivos para preparar fluoruros bencílicos enantioméricamente puros cuando se enfrentaran a distintos electrófilos (Esquema 2.16).

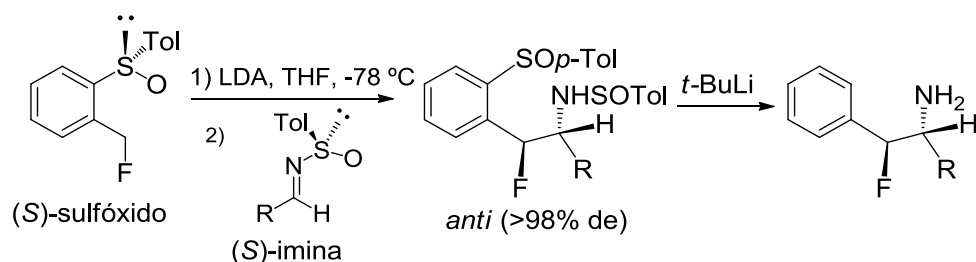


Esquema 2.16

⁵⁴ a) C. Ni, J. Hu, *Synlett* **2011**, 770. b) T. Murano, Y. Yuasa, S. Muroyama, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron*. **2003**, 59, 9059.

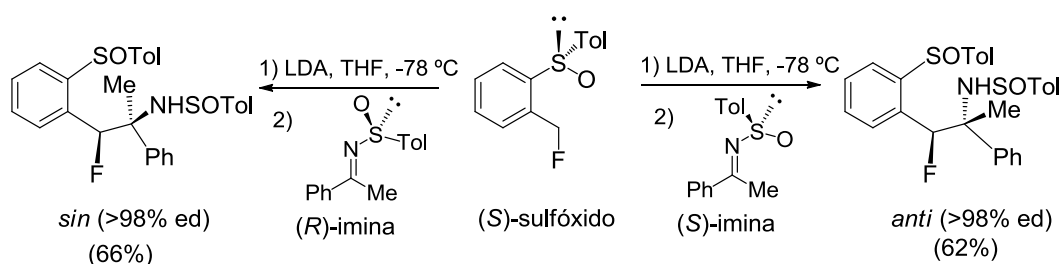
⁵⁵ García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 2736.

Tras la preparación del fluoruro bencílico sulfinilado (véase más adelante) estudiamos en primer lugar las reacciones con *N*-sulfinilimininas.⁵⁶ Los resultados fueron excelentes. La estabilidad del carbanión generado con LDA era suficiente para que su reacción con el electrófilo tuviera lugar de forma instantánea y cuantitativa. Además, empleando *N*-sulfinil aldiminas con la misma configuración en el azufre que la del carbanión, se observaba la formación exclusiva de un solo diastereoisómero (esquema 2.17). Se obtuvieron así las anti-β-fluor, β-feniletilaminas, tras la eliminación de los grupos sulfinilo utilizados como auxiliares.



Esquema 2.17

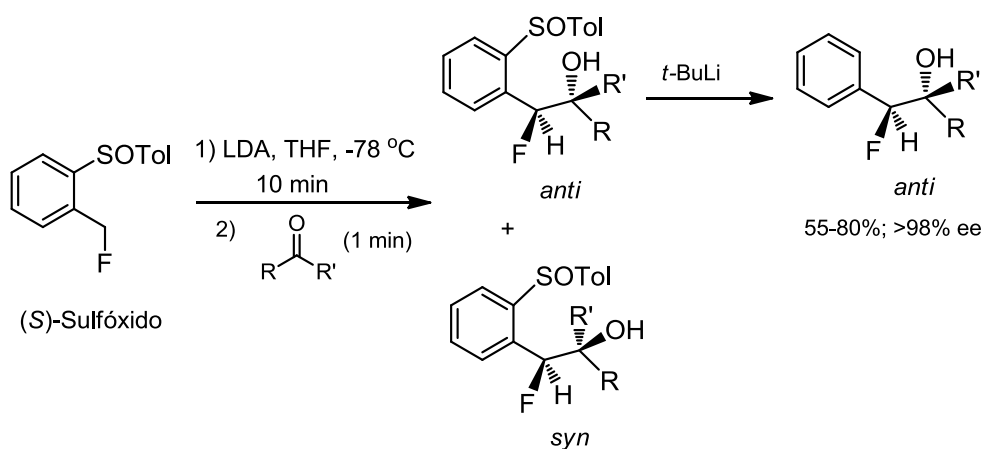
El control total de la estereoselectividad se debe a la presencia de los dos auxiliares (doble síntesis asimétrica). El sulfinilo unido al anillo controla la configuración del carbono bencílico y el unido al nitrógeno la del carbono amínico. Esto quedó inequívocamente demostrado en las reacciones con *N*-sulfinil cetiminas, en las que se obtuvieron de forma exclusiva los isómeros *sin* y *anti* dependiendo de la configuración del *N*-sulfinil derivado utilizado (Esquema 2.18).⁵⁶



Esquema 2.18

⁵⁶ García Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6142.

Las reacciones con compuestos carbonílicos⁵⁷ resultaron igualmente adecuadas para preparar 1,2-fluorhidrinas con dos centros quirales enantioméricamente puras (Esquema 2.19). En este caso, se obtienen mezclas de epímeros en el carbono hidroxílico, cuya estereoselectividad es mejor con aldehídos que con cetonas, lo que no resulta sorprendente al poder ser atacado el electrófilo por cualquiera de las dos caras diastereotópicas (antes diferenciadas por el auxiliar quiral). No obstante, la fácil separación de los isómeros y la buena, aunque no completa estereoselectividad obtenida, permiten obtener las fluorhidrinas mayoritarias, tras la eliminación del auxiliar, con rendimientos entre el 55 y el 80%, lo que hace del método el más eficaz de los hasta ahora descritos para preparar este tipo de compuestos.

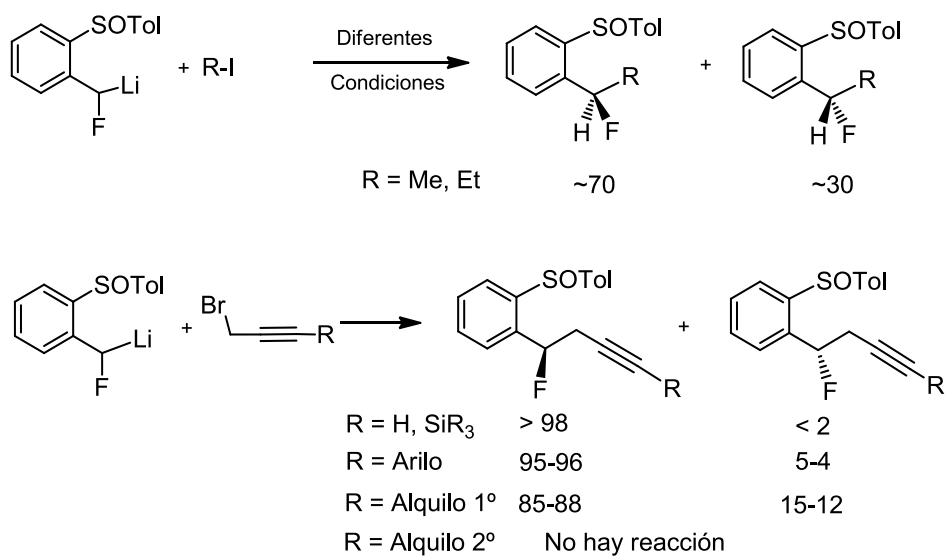


Esquema 2.19

Finalmente, abordamos la síntesis de los fluoruros bencílicos, carentes de ninguna otra función. Su preparación, en forma enantioméricamente pura, no estaba bien documentada en la literatura, por lo que resultaba un problema de interés. En principio, nos planteamos llevarla a cabo mediante reacciones de alquilación de los fluorbencilcarbanión sulfinilado. Para nuestra sorpresa, su tratamiento con yoduro de metilo y de etilo dieron lugar a una mezcla de diastereoisómeros, con baja selectividad, que no pudieron separarse con facilidad (Esquema 2.20). Este resultado fue mucho más satisfactorio cuando se emplearon bromuros de alilo y, especialmente de propargilo, con los que se obtuvieron mezclas con elevados ed (Esquema 2.20). No obstante, su separación, cuando resultó necesaria, resultó ser también difícil, por lo que el método

⁵⁷ Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A.; Parra, A.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *17*, 5314.

no podía considerarse satisfactorio como un método general para la preparación de fluoruros bencílicos enantiopuros.⁵⁸



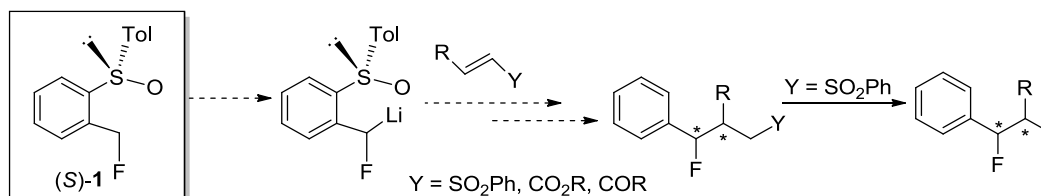
Esquema 2.20

⁵⁸ Resultados no publicados.

2.2. OBJETIVOS

Dado el interés de los compuestos fluorados enantiopuros y las dificultades que conlleva su preparación, decidimos abordar el problema empleando un método diferente. Según vimos en el apartado anterior, las únicas reacciones de los fluorobencilcarbaniones en las que no se controla completamente la configuración del centro bencílico son las de alquilación. Algo similar había sucedido con otros bencilcarbaniones previamente estudiados.⁵⁹ Un examen de las diferencias entre los distintos procesos nos llevó a considerar que cuando el ataque del carbanión se producía sobre un carbono saturado, como sucede en los procesos S_N2 típicos de la alquilación, las reacciones transcurren sin un completo control de la estereoselectividad, dando mezclas de diastereoisómeros. Por el contrario el ataque sobre carbonos insaturados, típico de las adiciones nucleófilas (a $C=O$ ó $C=N$), se produce con un control completo de la estereoselectividad. Aún sin conocer las causas de esta diferencia, pensamos emplear las reacciones de adición a dobles enlaces activados como método indirecto de alquilación con un control total de la estereoselectividad.

Con esta intención, nos planteamos la adición conjugada del sintón (S)-**1**⁵⁶ sobre vinil sulfonas β -sustituidas. La eliminación de la sulfona de los productos obtenidos proporcionaría los alquilderivados bencílicos, que hasta ahora no habíamos podido preparar de forma enantioméricamente pura (Esquema 3.21). El uso de vinilsulfonas β -sustituidas daría acceso a fluoruros vinílicos con dos centros quirales unidos, ambos creados en la misma etapa sintética. Del exceso diastereomérico obtenido podríamos establecer la capacidad de inducción asimétrica del grupo sulfinilo sobre el carbono bencílico fluorado (inducción 1,4) y sobre el centro estereogénico contiguo (inducción 1,5). De ser eficaz, esta metodología podría extenderse a la adición del anión fluorobencilo [Li]-(S)-**1** sobre otros dobles enlaces activados, como los de cetonas y esteres α,β -insaturados.



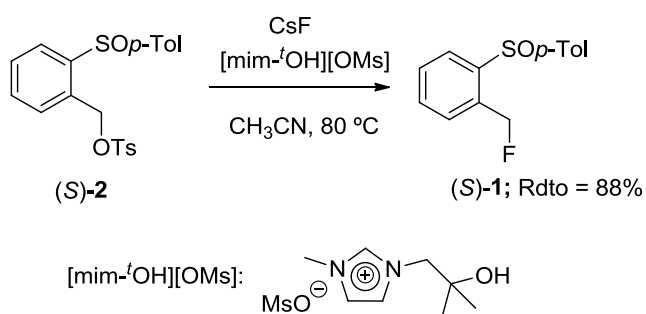
⁵⁹ García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Puente, M. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10099.

Esquema 3.21

2.3. RESULTADOS

2.3.1. SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

En primer lugar se llevó a cabo la síntesis del sustrato (S)-1, siguiendo el procedimiento descrito por nuestro grupo de investigación,⁵⁶ mediante sustitución nucleófila con CsF del correspondiente derivado tosilado (S)-2⁵⁶ en presencia de [mim-^tOH][OMs]⁶⁰ como líquido iónico. Es importante destacar que, para que la reacción tenga lugar con buenos rendimientos, tanto el líquido iónico como el fluoruro de cesio, y por supuesto el acetonitrilo, deben estar completamente secos. En caso contrario aparece un subproducto, no identificado, que provoca una disminución considerable en el rendimiento de (S)-1 (ver parte experimental, pag. 97)

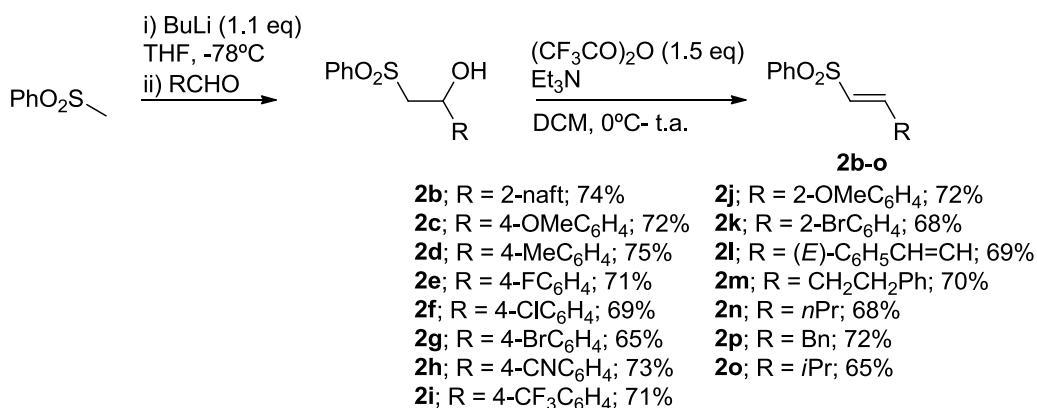


Esquema 2.22

Las vinil sulfonas, utilizadas como electrófilos en las reacciones de este capítulo, se preparan siguiendo un método descrito en la literatura⁶¹ que permite su obtención con buenos rendimientos, cualquiera que sea el tipo de sustitución en posición β. Consiste en la reacción de la metilfenilsulfona con aldehídos y posterior deshidratación de la hidroxisulfona resultante (Esquema 2.23).

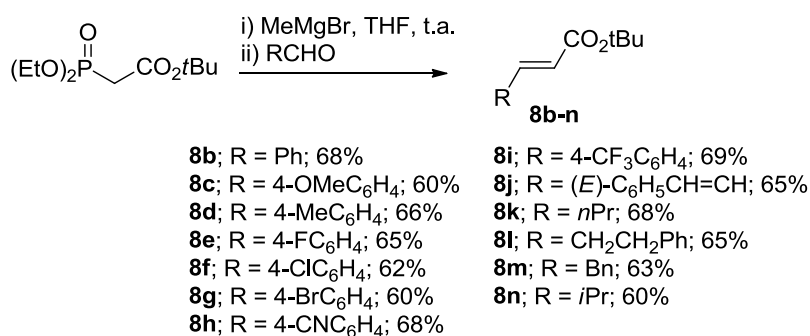
⁶⁰ Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733.

⁶¹ Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961.



Esquema 2.23

Los ésteres *terc*-butilicos α,β -insaturados, segundo grupo de los reactivos electrófilos utilizados en este capítulo, se prepararon con buenos rendimientos a partir de aldehídos comerciales mediante reacción de Wadsworth-Emmons⁶² en presencia de dietilfosfonoacetato de *terc*-butilo y bromuro de metilmagnesio como base.



Esquema 2.24

2.3.2. REACCIONES CON VINIL SULFONAS

2.3.2.1. Adición de (S)-1 a vinil sulfonas

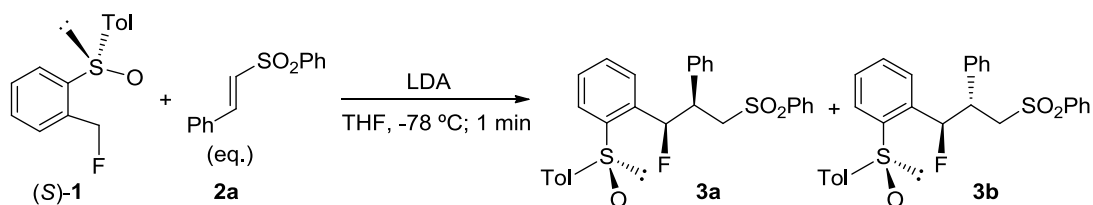
Preparados los compuestos de partida, pasamos a evaluar la reactividad y selectividad de [Li]-(S)-1 como nucleófilo frente a dobles enlaces activados. En primer

⁶² Claridge, T. D. W.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Toms, S. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5437.

lugar, estudiamos la adición conjugada a vinil sulfonas para establecer comparaciones con otros aniones bencílicos alquil sustituidos previamente investigados.⁶³

El carbanión litiado de (*S*)-**1**, que se identifica por el color morado intenso característico de este tipo de aniones, se logró formar aplicando las condiciones estándar hasta ahora utilizadas para generar aniones bencílicos sulfinilados (1.2 eq. de LDA en THF a -78°C). Sobre él se adicionó la (*E*)-estiril fenilsulfona **2a** (1.5 eq.) tornándose verde la disolución de forma inmediata, lo que sugería la desaparición del anión, fruto probable de que la reacción hubiera terminado. Sin embargo, el seguimiento por cromatografía en placa fina demostró que la reacción no había tenido lugar. Cuando se alargó el tiempo de reacción y se aumentó la proporción de vinil sulfona hasta 4 equivalentes, tampoco se obtuvo el resultado esperado, recuperándose inalterado el producto de partida (entradas 1-4, tabla 2.1). Nuevos ensayos aumentando la velocidad de adición del electrófilo dieron lugar a la formación de los productos de adición, debiendo ser muy rápida para conseguir la conversión total (entrada 5, tabla 2.1). Las condiciones óptimas fueron las indicadas en la entrada 5 de la tabla 2.1. En ellas, se obtuvo una mezcla 93:7 de isómeros **3a** y **3b** que fueron separados por cromatografía. El mayoritario, **3a**, se pudo aislar con un rendimiento del 86%. Los intentos de disminuir la proporción de la vinil sulfona de 4 a 2.5 eq incluso con la nueva adición, fueron infructuosos, por lo que se determina la necesidad de adicionar 4 equivalentes del electrófilo para que la reacción tenga lugar (entrada 6, tabla 2.1).

Tabla 2.1



| Entradas | 2a (eq) | Conversión (%) ^a | dr (%) |
|----------|----------------|-----------------------------|--------|
| 1 | 1.5 | 0 | - |
| 2 | 1.8 | 0 | - |
| 3 | 2.5 | 0 | - |
| 4 | 4 | 0 | - |
| 5 | 4 ^b | 100 (86) ^c | 93:7 |

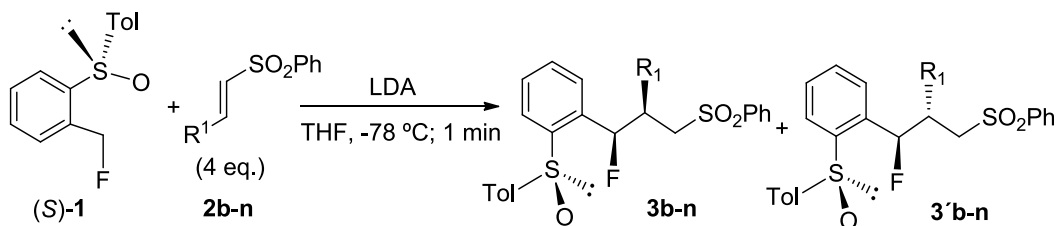
⁶³ García Ruano, J. L.; Schöpping, C.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.

| | | | |
|---|------------------|---|---|
| 6 | 2.5 ^b | 0 | - |
|---|------------------|---|---|

^a Determinado por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^b Adición rápida de la vinil sulfona. ^b Rendimiento del diastereoisómero mayoritario (**3a**).

Establecidas las condiciones óptimas de reacción, se estudió el comportamiento de [Li]-(*S*)-**1** frente a diversas vinil sulfonas, sustituidas en posición β por diversos grupos arilo, alquilo y alquenilo. Los resultados se recogen en la tabla 2.2.

Tabla 2.2



| Entrada | Sulfona | R ¹ | d.r. 3:3' ^a | Rendimiento [%] ^b |
|---------|-----------|---|------------------------|------------------------------|
| 1 | 2a | Ph | 93:7 | 86 |
| 2 | 2b | 2-Naftilo | 92:8 | 86 |
| 3 | 2c | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 92:8 | 89 |
| 4 | 2d | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 92:8 | 80 |
| 5 | 2e | <i>p</i> -FC ₆ H ₄ | 92:8 | 81 |
| 6 | 2f | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 92:8 | 45 ^c |
| 7 | 2g | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | - ^d | - |
| 8 | 2h | <i>p</i> -CNC ₆ H ₄ | 92:8 | 41 |
| 9 | 2i | <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ | - ^d | - |
| 10 | 2j | <i>o</i> -MeOC ₆ H ₄ | - ^e | - |
| 11 | 2k | <i>o</i> -BrC ₆ H ₄ | - ^e | - |
| 12 | 2l | (<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH | 94:6 | 70 |

| | | | | |
|----|-----------|---|----------------|-----------------|
| 13 | 2m | C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ | 80:20 | 70 ^f |
| 14 | 2n | <i>n</i> -Pr | 76:24 | 68 ^f |
| 15 | 2o | <i>i</i> -Pr | - ^e | - |
| 16 | 2p | Bn | - ^e | - |

^a Determinado por ¹H-RMN del crudo de reacción. ^b Rendimiento del aducto mayoritario aislado. ^c El aducto mayoritario no se aísla como producto puro. ^d Mezcla compleja. ^e Se recupera el producto de partida. ^f Rendimiento aislado de la mezcla de diastereoisómeros.

La reacción de (*S*)-**1** con el (*E*)-1-[2-(fenilsulfonyl)vinil]naftaleno **2b** transcurrió con resultados análogos, obteniéndose una mezcla diastereoisomérica 92:8 de los productos de adición conjugada, de la que se aisló el mayoritario con un rendimiento del 86% (entrada 2, tabla 2.2). La incorporación de sustituyentes donadores de electrones al anillo aromático (sulfonas **2c** y **2d**) no produce alteraciones significativas en la tónica antes expresada, obteniéndose excelentes rendimientos de los productos mayoritarios (entradas 3 y 4, tabla 2.2). Sin embargo, los sustituyentes atractores de electrones producen resultados menos homogéneos. Así, mientras un grupo *p*-F no afecta ni al rendimiento ni a la diastereoselectividad (entrada 5, tabla 2.2), los grupos *p*-Cl y *p*-CN reducen el rendimiento, manteniéndose la relación diastereomérica (entrada 6 y 8, tabla 2.2) y los grupos *p*-Br y *p*-CF₃ dan mezclas complejas (entrada 7 y 9, tabla 2.2). Como vemos, los factores electrónicos parecen jugar un papel muy importante en la reactividad pero no tanto en la estereoselectividad, ya que ésta es alta y similar en todos los casos en los que se produce mayoritariamente la adición conjugada. Hay que destacar que los diastereoisómeros mayoritarios de estos aductos arílicos son fácilmente separables mediante cromatografía en columna.

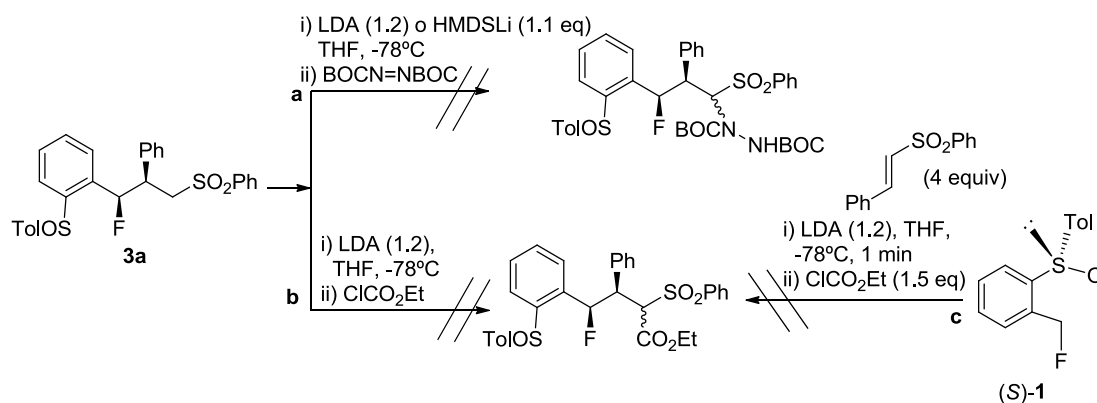
La influencia negativa del impedimento estérico se refleja en el comportamiento de sulfonas con restos aromáticos orto-sustituídos, que inhiben completamente la reacción, recuperándose inalterado el producto de partida (entrada 10-11, tabla 2.2). Estos resultados contrastan con los descritos para las reacciones de los *o*-sulfinilbencilcarbaniones alquílicos sustituidos,⁶³ que también daban buenos resultados con este tipo de sulfonas, lo que sugiere una mayor reactividad como nucleófilo del carbanión no fluorado.

Con objeto de aumentar el alcance de la reacción, se realizaron ensayos con alquénil (**2l**) y alquil vinilsulfonas (**2m-p**). La reacción de (*S*)-**1** con la dienil sulfona **2l** conduce a los aductos 1,4 con excelente diastereoselectividad (94:6) y buen rendimiento en el isómero mayoritario (70%, entrada 12, tabla 2.2). Las vinilsulfonas β -alquilsustituidas proporcionan peores resultados, con un descenso importante en la reactividad (solo reaccionan las sulfonas con grupos alquilo primarios, **2m** y **2n**, mientras **2o** no lo hace) y en la diastereoselectividad (~80:20, entradas 12 y 13, tabla 2.2) no siendo posible la separación cromatográfica de los isómeros. El compuesto **2p** tampoco reacciona, lo que puede ser debido a la acidez del protón bencílico (entrada 14, tabla 2.2) que intercambia fácilmente con el carbanión [Li]-(*S*)-**1**.

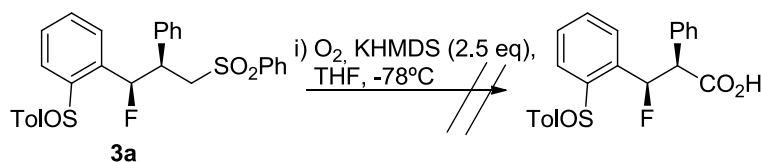
2.3.2.2. Funcionalización de los aductos fluorados y reacciones de desulfonilación.

Aprovechando las posibilidades sintéticas que proporciona el sulfonilo, los productos obtenidos en la fluorobencilación nucleófila, se funcionalizaron en la posición α antes de proceder a la eliminación del grupo sulfonilo. Estas transformaciones son de gran interés en relación con la preparación de compuestos monofluorados enantiopuros con dos centros estereogénicos contiguos, para los que no se conocen hasta la fecha métodos de síntesis adecuados.

En primer lugar se llevaron a cabo diversos intentos de aminación electrófila para obtener, tras eliminación de las funciones de azufre, γ -fluoroaminas. Los ensayos realizados utilizando el BOCN=NBOC como reactivo, tanto en presencia de LDA como de HMDSL_i, no produjeron los productos deseados (reacción a, esquema 2.26). Siguiendo una estrategia similar, se intentó la reacción con cloroformiato de etilo (reacción b, esquema 2.26), sin que se obtuvieran los aductos deseados. Tampoco tuvo lugar la captura del anión generado durante la adición conjugada de (*S*)-**1** a la estirilsulfona con cloroformiato de etilo (reacción c, esquema 2.26).



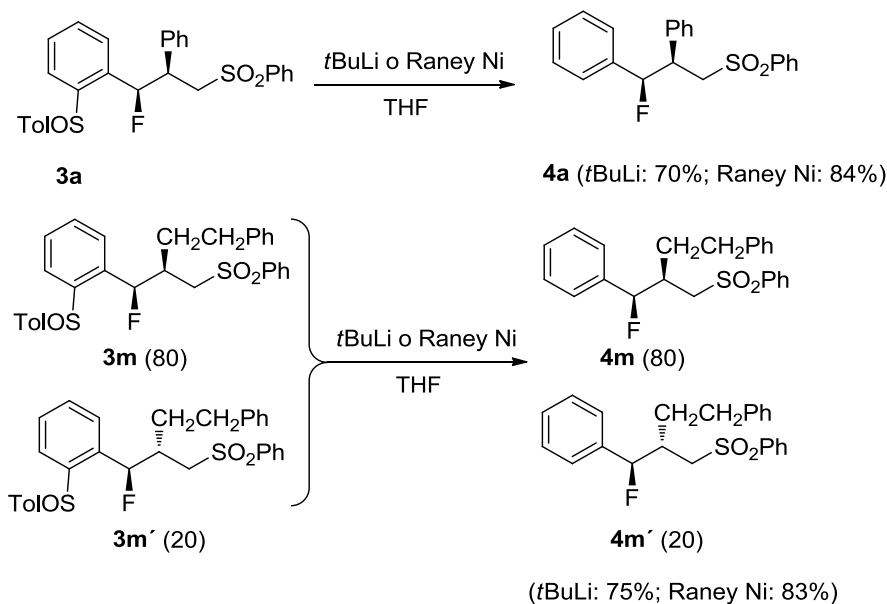
Tampoco tuvimos éxito en la transformación, descrita recientemente en la literatura,⁶⁴ de las metilensulfonas en ácidos carboxílicos mediante oxidación con O₂ en presencia de un exceso de base (KHMDs), en la que recuperamos el producto de partida inalterado (esquema 2.27).



Dado que la presencia de un protón bencílico *orto*-sulfinilado podría ser la causa del fracaso de estas reacciones, por poseer una acidez similar o superior a la de los aniones α -sulfinilados, decidimos llevar a cabo la desulfinilación de las sulfonas antes de estudiar estas transformaciones. La desulfinilación de **3a** (R = Ph) se produjo fácilmente con *tert*-butil litio en exceso (3.3 equiv) en THF a -78°C, obteniéndose el producto desulfinilado (**4a**) diastereoisoméricamente puro, lo que indicaba que no se había producido erosión alguna de su integridad estereoquímica. Asimismo, partiendo de la mezcla 80:20 de diastereoisómeros inseparables **3m** y **3m'** (R = CH₂CH₂Ph), se obtuvo una mezcla de idéntica composición de los diastereoisómeros **4m:4m'** (esquema 2.28). El empleo de Ni-Raney permitió realizar la desulfinilación en condiciones aún más satisfactorias, ya que conduce a los mismos productos con rendimientos ligeramente superiores (esquema

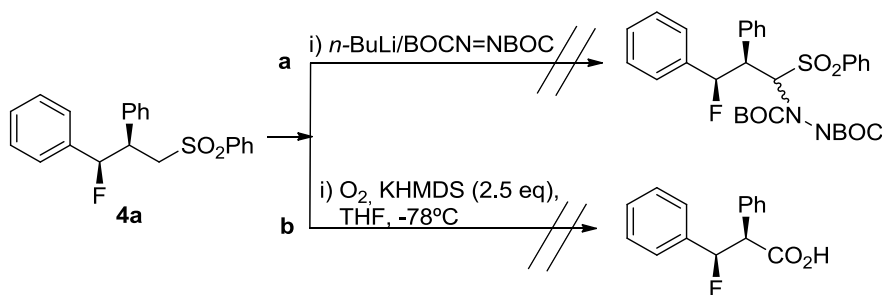
⁶⁴ Bonaparte, A. C.; Betush, M. P.; Panseri, B. M.; Mastarone, D. J.; Murphy, R. K.; Murphree, S. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1447.

2.28). Cabe destacar el hecho de que ni las condiciones fuertemente básicas ni las reductoras producen epimerización alguna en los centros estereogénicos de los sulfóxidos de partida. Por otra parte, la mezcla de **4m** y **4m'** pudo ser cromatográficamente separada, lo que permitió aislar el mayoritario **4m** con un 65% de rendimiento.



Esquema 2.28

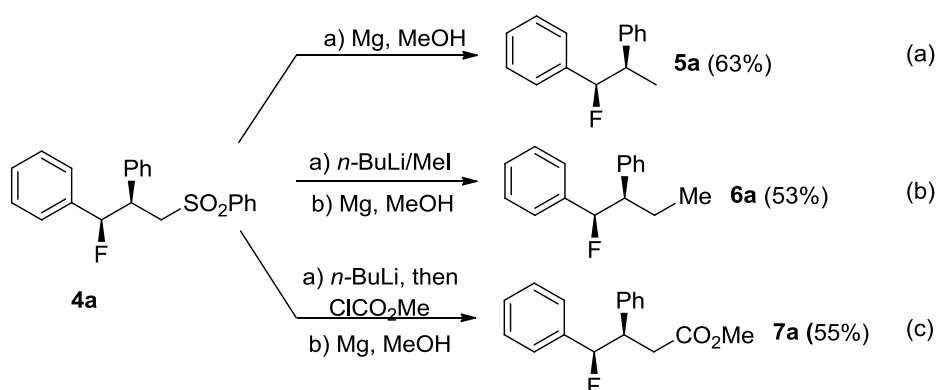
Con los productos desulfinilados se volvieron a realizar los intentos de derivatización, aprovechando la presencia del grupo sulfona. Tampoco ahora tuvo éxito la aminación electrófila de la sulfona desprotonada con butillitio (reacción a, esquema 2.29) ni los intentos de oxidación de la posición en α a la sulfona (reacción b, esquema 2.29), recuperándose en ambos casos el producto de partida inalterado.



Esquema 2.29

En cambio, el grupo sulfona puede ser directamente eliminado de **4a** por reacción con Mg/MeOH⁶⁵ dando lugar al 1,2-difenil-1-fluoropropano (**5a**) con un rendimiento de 63% (reacción a, esquema 2.30), dando acceso a los correspondientes hidrocarburos fluorados enantiopuros con dos centros estereogénicos contiguos.

También se llevaron a cabo con éxito reacciones de alquilación y alcoxicarbonilación en posición α de la sulfona. Así, cuando **4a** se desprotona con *n*-BuLi y el carbanión se captura con MeI se obtiene la α -metilsulfona, que sin aislamiento se somete a una reacción de desulfonilación para dar el 1,2-difenil-1-fluorobutano (**6a**) con un rendimiento total del 53% (reacción b, esquema 2.30). El mismo procedimiento de captura del carbanión con cloroformiato de metilo, seguido de hidrogenólisis del enlace C-S del sulfonilester conduce al producto de alcoxicarbonilación **7a** con un rendimiento de 55% para las dos etapas de reacción (reacción c, esquema 2.30). El uso de cloroformiato de etilo determina la formación final de mezclas de esteres etílico y metílico, debido a la transesterificación producida con el sistema Mg/MeOH.



Esquema 2.30

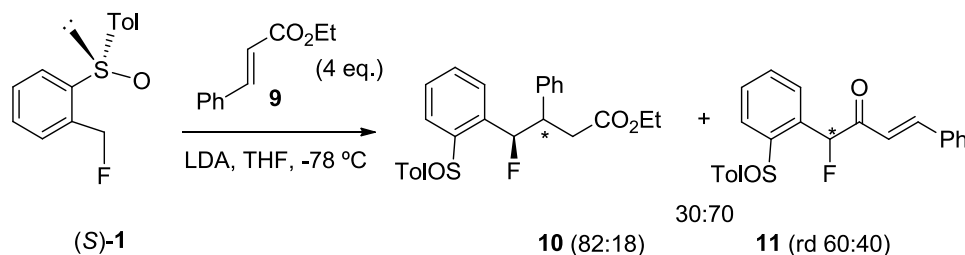
2.3.3. REACCIONES CON ESTERES α,β -INSATURADOS

2.3.3.1. Adición de (S)-1 a esteres α,β -insaturados.

A continuación, procedimos a estudiar las reacciones de (S)-1 con esteres insaturados, que nos proporcionarían de forma directa los derivados fluorados de los ácidos carboxílicos (tipo **7a**) obtenidos en el apartado anterior.

⁶⁵ Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 55, 10547.

En primer lugar se llevó a cabo la adición de [Li]-(*S*)-**1** al (*E*)-cinamato de etilo **9**. La reacción condujo a una mezcla 70:30 de los productos de adición 1,2 (**11**) y 1,4 (**10**), respectivamente. El compuesto **11** se obtuvo como una mezcla 60:40 de diastereoisómeros, mientras el **10** lo hizo como mezcla diastereoisomérica 82:18 (esquema 2.31). También en este caso es necesario utilizar 4 eq. de electrófilo para que la reacción se complete.

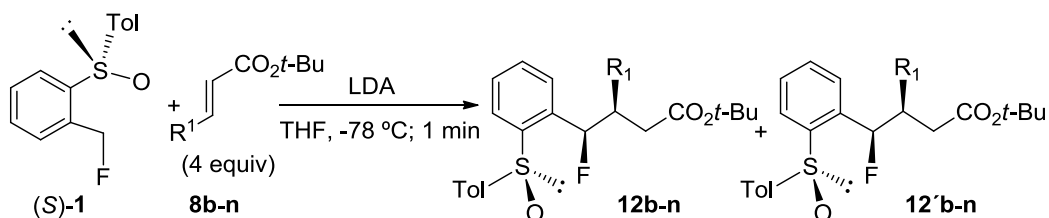


Esquema 2.31

Para evitar la formación del producto de adición 1,2 se utilizó como electrófilo el (*E*)-cinamato de *terc*-butilo, con el fin de minimizar el ataque al carbonilo del ester. En estas condiciones se produce exclusivamente la adición 1,4 (tabla 2.3). En las condiciones de la entrada 1 se obtiene exclusivamente al producto de adición conjugada **12b** con una excelente estereoselectividad (razón diastereoisomérica 92:8), consiguiéndose aislar puro el producto mayoritario por cromatografía en columna con un rendimiento del 82% (entrada 1, tabla 2.3). A continuación investigamos el alcance estructural de la reacción estudiando el comportamiento de otros ésteres *terc*-butilos aromáticos α,β -insaturados, con grupos grupos dadores y aceptores de electrones en posición *p*- del anillo aromático (**8c-h**). Como puede observarse en la tabla, la sustitución no afecta a la diastereoselectividad, obteniéndose en todos los casos el producto de adición 1,4 con la misma proporción diastereoisomérica 92:8 (entradas 2-7, tabla 2.3), pero el rendimiento disminuye sensiblemente en las reacciones con ésteres portadores de sustituyentes atractores de electrones en el anillo (entradas 4-7, tabla 2.3). La reacción con **2i**, portador de un grupo *p*-CF₃, dio lugar a una mezcla compleja de productos (entrada 8, tabla 2.3). A diferencia de lo que sucedía con las vinilsulfonas, los acrilatos portadores de restos alquílicos, **8k** y **8l**, evolucionan con diastereoselectividad más alta, observándose la formación de un único diastereoisómero (entradas 10-11, tabla 2.3). Sin embargo, cuando la adición se realiza sobre los ésteres **8m** (R= Bn) o **8n** (R= *i*-Pr), se recupera el

producto de partida inalterado, tal y como sucedía con las sulfonas correspondientes (**2o** y **2p**, tabla 2.2), siendo imputable esta falta de reactividad a los mismos factores anteriormente comentados (impedimento estérico de **8n** y enolización de **8m**). También se obtiene una total regio y diastereoselectividad en la reacción con el ester diénico **8j** (entrada 9, tabla 2.3).

Tabla 2.3



| Entrada | Ester | R ¹ | d.r. 9:9' ^a | Rendimiento [%] ^b |
|---------|-----------|---|---------------------------|---------------------------------|
| 1 | 8b | C ₆ H ₅ | 92:8 | 82 |
| 2 | 8c | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 92:8 | 84 ^c |
| 3 | 8d | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 92:8 | 85 ^c |
| 4 | 8e | <i>p</i> -FC ₆ H ₄ | 92:8 | 89 ^c |
| 5 | 8f | <i>p</i> -ClC ₆ H ₄ | 92:8 | 55 |
| 6 | 8g | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ | 92:8 | 38 |
| 7 | 8h | <i>p</i> -CNC ₆ H ₄ | 92:8 | 30 ^d |
| 8 | 8i | <i>p</i> -CF ₃ C ₆ H ₄ | - ^e | - |
| 9 | 8j | (<i>E</i>)- C ₆ H ₅ CH=CH | >98:<2 | 76 |
| 10 | 8k | <i>n</i> -Pr | >98:<2 | 77 |
| 11 | 8l | C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ | >98:<2 | 79 |
| 12 | 8m | Bn | - ^f | - |
| 13 | 8n | <i>i</i> -Pr | - ^f | - |

^a Determinado por ^1H -RMN del crudo de reacción. ^b Rendimiento del aducto mayoritario aislado. ^c Rendimiento aislado de la mezcla de diastereoisómeros. ^d El aducto mayoritario no se aísla como producto puro. ^e Mezcla compleja. ^f Se recupera el producto de partida.

2.3.3.2. Reacciones de desulfinilación.

La eliminación del auxiliar quiral se llevó a cabo fácilmente en presencia de Ni-Raney, obteniéndose los 3-*aril*- (**12c**, **12d** y **12e**) o 3-*alquil*-(**9l**) 4-fluoro-4-fenil butanoatos de *terc*-butilo con excelentes rendimientos (tabla 2.4). Hay que señalar que los ensayos de desulfinilación llevados a cabo con *terc*-butillitio resultaron infructuosos, obteniéndose siempre mezclas complejas de reacción. Cabe destacar que las desulfinilaciones de los ésteres sustituidos en posición 3 por grupos arílicos (entradas 1-3, tabla 2.3) se llevan a cabo sobre mezclas 92:8 de diastereoisómeros **12** inseparables, dando lugar a nuevas mezclas de compuestos **13** en las que se mantiene la relación diastereomérica, lo que demuestra que la hidrogenólisis del C-S no produce pérdida de la integridad configuracional de los ésteres *terc*-butílicos. Hay que destacar que las mezclas de productos desulfinilados pueden separarse por cromatografía, lo que permite obtener los isómeros mayoritarios diastereomericamente puros.

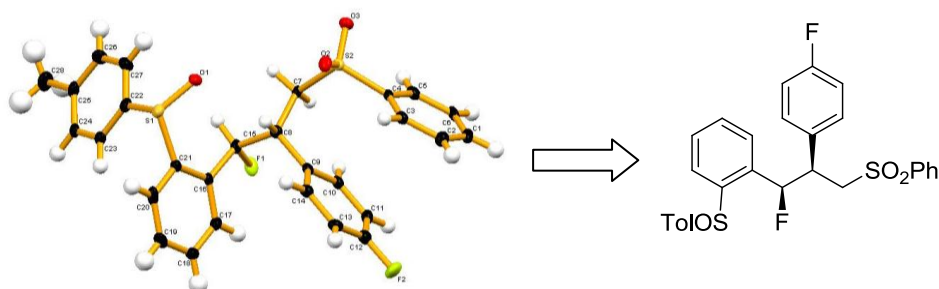
Tabla 2.4

12c-e,l $\xrightarrow[\text{THF, r.t.}]{\text{Ni-Raney}}$ **13c-e,l**

| Entrada | Ester | R ¹ | Rendimiento (%) |
|---------|-----------------|---|-----------------|
| 1 | 12c+12'c | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | 13c (85) |
| 2 | 12d+12'd | <i>p</i> -MeC ₆ H ₄ | 13d (87) |
| 3 | 12e+12'e | <i>p</i> -FC ₆ H ₄ | 13e (86) |
| 4 | 12l | C ₆ H ₅ CH ₂ CH ₂ | 13l (80) |

2.3.4. DETERMINACIÓN DE LA CONFIGURACIÓN

La configuración absoluta del aducto **3e**, obtenido como diastereoisómero mayoritario en la adición del anión fluorado sobre la *p*-fluorofenil vinil sulfona **2e**, se determinó de manera inequívoca como [(*S,S,2R,3R*)] mediante estudios de difracción de rayos X⁶⁶ (esquema 2.32). El resto de los aductos mayoritarios se asignaron suponiendo que el curso estereoquímico de todas las reacciones transcurre de la misma manera.

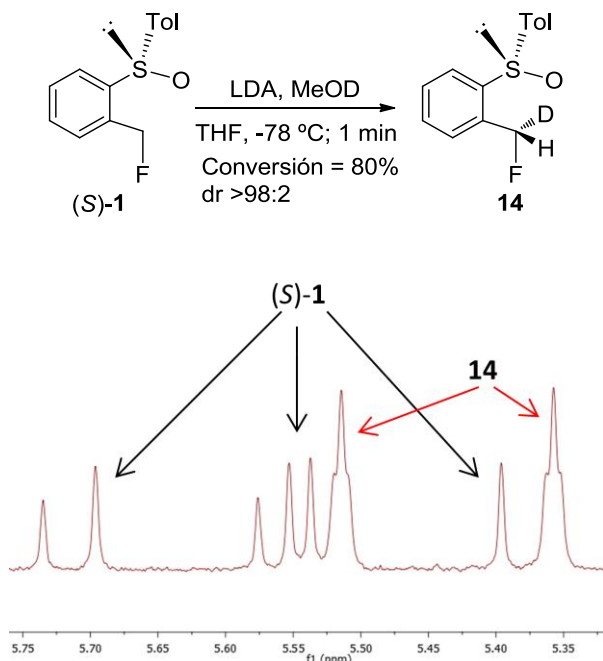


Esquema 2.32. Representación ORTEP del aducto **3e**.

Esta asignación configuracional en el centro que soporta el átomo de fluor está en consonancia con la esperada, admitiendo que el carbanión fluorado evoluciona de forma totalmente estereoselectiva, de manera similar a la de otros *orto*-sulfinilbencilcarbaniones descritos anteriormente por nuestro grupo.⁶³ Se asume pues, que las mezclas de diastereoisómeros obtenidas en la adición conjugada están formadas por los epímeros en C-3 (carbono contiguo al que soporta al átomo de flúor), siendo idéntica la configuración del carbono bencílico. En este sentido se realizaron experiencias de deuteración consistentes en tratar el anión fluorado con MeOD. Se obtiene así un único diastereoisómero monodeuterado (esquema 2.33). En el espectro de protón, se observa, además del sistema de *ddd* del producto de partida (*S*)-**1** (ya que no se consigue la deuteración total) un único doblete con una $^1J_{\text{H-F}}$ de 45 Hz, que corresponde al protón bencílico para un único diastereoisómero, lo que demuestra que la aproximación del electrófilo se produce siempre por la misma cara del anión y con completa estereoselectividad. Este comportamiento refuerza la hipótesis de que la creación del

⁶⁶ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **3e** han sido depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (numero de depósito CCDC-856971)

centro estereogénico fluorado se produce siempre de manera totalmente estereoselectiva, independientemente de la naturaleza del electrófilo.



Esquema 2.33

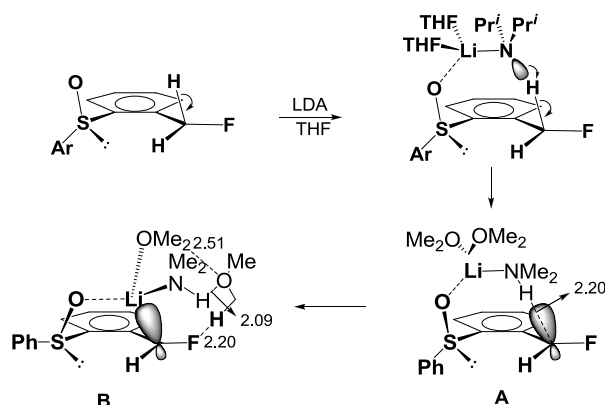
2.3.5. PROPUESTA MECANÍSTICA

Los resultados obtenidos pueden ser explicados asumiendo el modelo estereoquímico y los cálculos teóricos realizados con anterioridad en nuestro grupo de investigación.⁶³

La formación de los aductos mayoritarios puede explicarse según se indica a continuación. Las dos estructuras más estables que puede adoptar el carbanión, según cálculos DFT de alto orden, realizados previamente,⁶⁷ son los indicados en el esquema 3.34. La especie **A** es un carbanión libre, estabilizado por enlace de hidrogeno con el hidrógeno amínico resultante de la abstracción de protón efectuada por la base. Su formación puede ser explicada como resultado de la coordinación de la LDA con el oxígeno sulfinílico, previa a la deprotonación estereoselectiva del carbono bencílico (esquema 2.34). La especie **B**, un bencilitio estabilizado por el oxígeno sulfinílico, se

⁶⁷ Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9874.

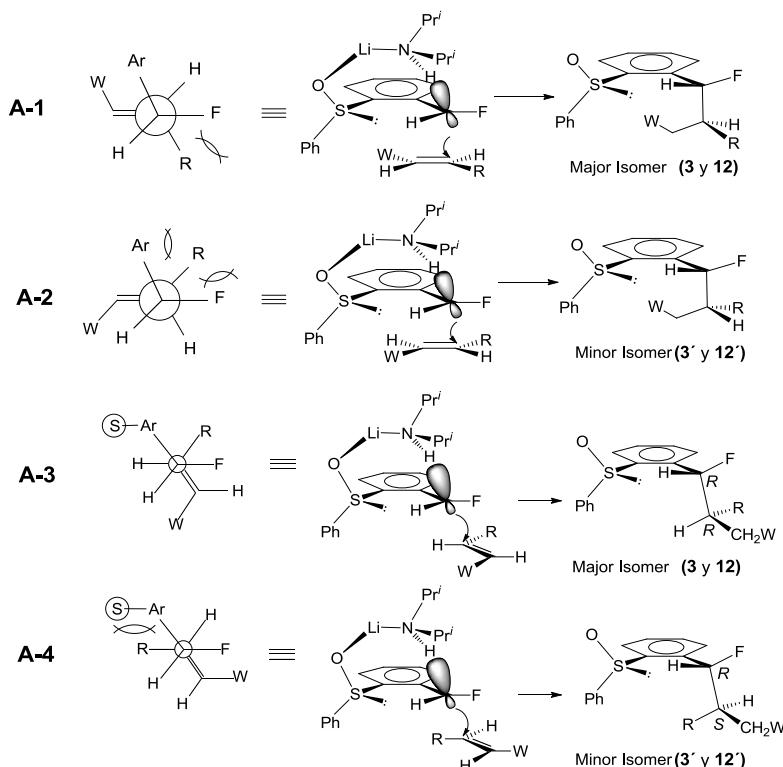
forma a partir de la anterior por unión directa del metal al carbanión, desplazando a la base, que queda como ligando del metal. Cualquiera de estas especies, que poseen una estabilidad similar ($\Delta E < 0.2$ Kcal/mol), puede actuar como nucleófilo, siendo idénticos los resultados estereoquímicos esperables (ambas poseen la cara inferior como única accesible a la aproximación de los electrófilos), que implicarían la formación de productos de configuración *R* en el carbono bencílico (la poseen los isómeros obtenidos a partir de las sulfonas, **3** y **3'**, y de los esteres, **12** y **12'**).



Esquema 2.34

La configuración *R* o *S* del segundo centro creado durante la adición conjugada depende de la cara del electrófilo por la que se produzca el ataque del carbanión. En el esquema 2.35 se han indicado las dos aproximaciones posibles de la especie **A** (las de la especie **B** serían equivalentes) a las dos caras diastereotópicas del doble enlace. **A-1** y **A-2** son las resultantes de que el doble enlace electrófilo adopte una disposición *antiperiplanar* respecto del enlace C-F, mientras **A-3** y **A-4** son las que orientan en tal disposición al anillo aromático unido al carbanión. Estas dos aproximaciones se han elegido por minimizarse las repulsiones dipolares del doble enlace C=C con los enlaces C-F (**A-1** y **A-2**) y C-Ar (**A-3** y **A-4**), respectivamente. Estas últimas se consideran porque la deslocalización del par carbaniónico hacia el anillo debe ser muy importante para minimizar su repulsión electrostática con el flúor y porque los estados de transición favorecidos en otros casos estudiados poseen esta disposición.⁶³ Los diastereoisómeros mayoritarios (**3** y **12**) se obtienen a través de las aproximaciones **A-1** y **A-3**, lo que indica que la interacción *gauche* del anillo aromático portador del grupo sulfinilo con el sustituyente en posición β del doble enlace, es decir la $(\text{SOTol-Ar/R})_{\text{gauche}}$ que se da en la

aproximación **B** es mayor que la suma de las interacciones desestabilizantes $[(Ar/R)_{gauche} + (R/F)_{gauche}]$ que se dan en **A** (esquema 2.35).



Esquema 2.35

En resumen, hemos comprobado que la adición del carbanión litiado (*S*)-**1**, a sulfonas β -aril sustituidas portadoras de un grupo electrodonador (o F) en posición para, transcurren con elevadas diastereoselectividades (92:8), mientras que para las correspondientes β -alquil sustituidas las diastereoselectividades resultan inferiores (hasta 80:20). Los aductos sulfonilados resultantes pueden ser transformados, mediante reacciones sucesivas de desulfinilación y desulfonilación, en los correspondientes 1,2-diarilfluoroalcanos sin pérdida de integridad conformacional. Por otro lado, la adición a esteres α,β -insaturados, conduce a los correspondientes aductos Michael, con diastereoselectividades que van de muy buenas (92:8) para los esteres β -aril sustituidos, a totales para los β -alquil sustituidos. Hay que destacar que en el caso de las adiciones a

los esteres β-aril sustituidos por grupos electroattractores (p-Cl, p-Br o p-CN), se observa una importante disminución de rendimiento, si bien la diastereoselectividad no se ve afectada (92:8).

Los productos resultantes de estas adiciones permiten la preparación de compuestos de interés aprovechando la reactividad de los grupos sulfona y ester presentes en su estructura.

La importancia del procedimiento descrito radica en la dificultad de preparación de derivados fluorados enantiopuros, con dos centros estereogénicos contiguos, en los que el flúor esta directamente unido al centro bencílico.

2.4. PARTE EXPERIMENTAL

2.4.1. TÉCNICAS GENERALES

Cromatografía en placa fina

El seguimiento de las reacciones se efectuó por cromatografía en placa fina empleando cromatofolios de gel de sílice de tipo 60 F₂₅₄, de un espesor de capa de 0.2 mm (Merck). El análisis de las placas se llevó a cabo en una lámpara de luz ultravioleta de longitud de onda 254/365 nm y utilizando como reveladores químicos ácido fosfomolibdico, 2,4-dinitrofenilhidrazina y permanganato potásico.

Cromatografía en columna

La separación y purificación de la mayoría de las reacciones se realizó mediante cromatografía en columna bajo presión (cromatografía flash) usando gel de sílice 60 con tamaño de partícula 230-400 mesh (Merck) como fase estacionaria. El eluyente empleado se encuentra especificado en cada caso, así como las proporciones de los disolventes expresados en volumen/volumen.

Cromatografía líquida de alta resolución (HPLC)

Los excesos enantioméricos, y en los casos en los que ha sido necesario los excesos diastereoisoméricos, se han determinado mediante HPLC en un equipo *Agilent 1100 Series*, indicándose en cada caso la columna, el eluyente y el flujo empleados así como los tiempos de retención (en min) para cada uno de los enantiómeros o diastereoisómeros.

Espectrometría de resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de resonancia magnética nuclear de ^1H , ^{13}C y ^{19}F se realizaron en un espectrómetro *Bruker AC-200* (200 y 50 MHz, respectivamente) y *Bruker AC-300* (300, 75 y 282.4 MHz, respectivamente). Todos los experimentos se llevaron a cabo a temperatura ambiente y empleando CDCl_3 como disolvente (en caso contrario se especifica el disolvente utilizado). Los desplazamientos químicos se describen en la escala δ (en ppm) tomando como referencia la señal del disolvente empleado o en su defecto la señal del TMS. En los espectros de ^1H y ^{13}C (para aquellos compuestos que

contengan átomos de fluor) se indica además la multiplicidad, y para los espectros de ^1H también se muestra el valor de las constantes de acoplamiento (J , en Hz) y el número de protones correspondientes a cada señal. Para aquellas señales con apariencia de multiplete que posean cierta simetría, se dará el desplazamiento químico del centro de la señal. La multiplicidad de las señales se indica con las correspondientes abreviaturas en inglés.

Puntos de fusión

Los puntos de fusión se determinaron usando tubos capilares abiertos en un aparato *Gallempkamp* y no están corregidos.

Poder rotatorio

Los poderes rotatorios se midieron en un polarímetro *Perkin-Elmer 241 MC* con lámpara de Na ($\lambda = 589 \text{ nm}$). Se describen las rotaciones específicas ($[\alpha]_{\text{D}}^{20}$), indicándose en cada caso la concentración c (en g/100 ml) y el disolvente empleado.

Infrarrojo

Los espectros de infrarrojo se registraron en un espectrómetro *Bruker Vector 22* ($4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$) como película entre ventanas de NaCl o empleando pastillas de KBr. Los máximos de absorción se indican en cm^{-1} .

Análisis Elemental

Los análisis elementales se llevaron a cabo en el analizador *Perkin-Elmer 2400 CHNS/O serie II* en el *Servicio Interdepartamental de Investigación* (Sidi), y vienen expresados en %.

Espectrometría de masas

Los espectros de masas (EM) y de masas de alta resolución (EMAR) se realizaron en un espectrómetro Hewlett-Packard HP-5985 usando técnicas de impacto electrónico (IE) a 70 eV, FAB o electrospray (ESI +). Los datos obtenidos vienen expresados en unidades de relación masa/carga (m/z) y el valor entre paréntesis indica la intensidad relativa de la señal frente al pico base (100%).

Las difracciones de rayos X se realizaron en un difractómetro *Siemens P4RA* y se empleó el programa *SHELXTL/PC v5.0* para la resolución de sus estructuras.

2.4.2. DISOLVENTES Y REACTIVOS

Disolventes

Los disolventes anhidros fueron secados mediante los procedimientos habituales.⁶⁸ El tetrahidrofurano (*SDS*) y el éter etílico (*Merck*) se presecaron sobre CaCl_2 y posteriormente se destilaron sobre sodio bajo atmósfera de argón en presencia de benzofenona. También se han utilizado tetrahidrofurano (*SDS*) y éter etílico (*SDS*) puro para análisis, añadiendo tamiz molecular 4Å, que fue activado en el microondas durante 45 segundos a una potencia de 500 watos y posteriormente purgado en la línea de vacío (esta operación se realiza hasta en tres ocasiones). El diclorometano fue presecado sobre CaCl_2 y destilado sobre P_2O_5 .

Reactivos

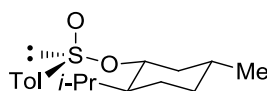
La mayoría de los reactivos fueron adquiridos en *Aldrich* y se usaron sin purificación previa, excepto la diisopropilamina y la trietilamina (destiladas sobre KOH). La disolución comercial de *n*-BuLi (2,5 M en hexano de *Aldrich*) se valoró antes de ser usada empleando como indicador *N*-pivaloil-*o*-toluidina.⁶⁹ El Ni-Raney comercialmente disponible se dispensa en suspensión acuosa (*Fluka*). Para llevar a cabo las reacciones debe ser previamente activado mediante lavados sucesivos con etanol. El *m*-CPBA, comercialmente disponible (*Aldrich*), se utiliza una vez secado con sulfato sódico anhidro en una disolución de diclorometano y na vez seco debe mantenerse en el refrigerador.

⁶⁸ D. D. Perrin, D. R. Perrin. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamom Press: Oxford, 1989.

⁶⁹ J. Suffert. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 509.

2.4.3. SÍNTESIS DE LOS PRODUCTOS DE PARTIDA

[1*R*,2*S*,5*R*,(*S*)*S*]-*p*-Toluenosulfinato de mentilo.⁷⁰



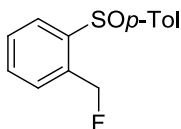
Sobre una disolución de cloruro de tionilo (291 ml, 4 mmol) en benceno (600 ml) enfriada a 0°C, se adiciona lentamente *p*-toluenosulfinato sódico (250.0 g, 1.4 mol), previamente secado mediante destilación azeotrópica en tolueno. Finalizada la adición, se deja que la mezcla alcance la temperatura ambiente y se destila el benceno y el exceso de cloruro de tionilo. Entonces se adicionan éter anhidro (600 ml), apareciendo un precipitado de NaCl. A continuación, sobre el medio de reacción a 0°C, se adiciona lentamente (-)-mentol (221.0 g, 1.4 mol) disuelto en piridina (300 ml) y se deja alcanzar la temperatura ambiente manteniendo la agitación otras 2 h. La hidrólisis de la reacción se efectúa a 0°C añadiendo agua (600 ml). La fase orgánica se lava sucesivamente con una disolución de HCl al 20% (2 x 300 ml) y con una disolución saturada de NaCl (200 ml). La disolución etérea se seca sobre MgSO₄ anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida obteniéndose un aceite de color amarillento que se disuelve en acetona caliente (400 ml). Sobre esta disolución se añade HCl concentrado (6 ml) y se deja cristalizar a baja temperatura (-20 °C). El precipitado obtenido como agujas blancas se lava con hexano frío y las aguas de cristalización se concentran. Con el concentrado se repite las operaciones anteriores hasta un total de cuatro veces. **Rdto.** = 71 %.

[α]_D²⁰ -201 (*c* = 2.0, acetona). Lit.⁷⁰ -202 (*c* = 2.0, acetona).

¹H-RMN: 7.59 y 7.32 (sistema AA'BB', 4H), 4.11 (dt, 1H, *J* = 10.5, 4.5 Hz), 2.42 (s, 3H), 2.21 (m, 2H), 1.74-0.81 (m, 6H), 0.95 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

[(*S*)-*p*-Tolilsulfinil]bencil 4-metilbencenosulfonato.⁵⁶ (*S*)-2

1-(Fluorometil)-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]benceno.⁵⁶ (*S*)-1



Sobre una disolución del tosilderivado (*S*)-2⁵⁶ (1.0 mmol) en CH₃CN seco (5 ml) y el líquido iónico [mim-^tOH][OMs] (0.5 mmol) se añade, bajo atmósfera de argón, CsF (3.0 mmol). La mezcla de reacción se calienta a reflujo y finalizada la reacción (controlada por TLC), se añaden 3 mL de H₂O y

⁷⁰ Solladiè, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.

10 mL de Et₂O. El crudo de reacción se extrae con Et₂O (2x10 mL), la fase orgánica se seca sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene puro por purificación en columna cromatográfica, utilizando como eluyente una mezcla 3:1 de *n*-hexano/AcOEt. Hay que destacar que el CsF, el líquido iónico y el CH₃CN, deben estar muy secos para que la reacción tenga lugar sin la aparición de un subproducto no identificado. Si se forma el subproducto, la eliminación se lleva a cabo por tratamiento del crudo con LiHMDS, obteniéndose el derivado fluorado (S)-1 puro tras la correspondiente columna cromatográfica.

Rdto: 88% (sólido blanco)

$[\alpha]_D^{20}$ - 65 (c 1.0, CHCl₃). **Bibl.**⁵⁶ $[\alpha]_D^{20}$ - 64.71 (c 1.0, CHCl₃).

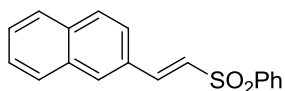
¹H-NMR: δ 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 5.64 (dd, ¹*J*_{H-F} = 56.0 Hz, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 5.47 (dd, ¹*J*_{H-F} = 56.0, *J* = 11.6 Hz, 1 H), 2.36 (s, 3H).

2.4.3.1. Síntesis de vinil sulfonas.

PROCEDIMIENTO A.

Sobre una disolución de la metil fenil sulfona (3.2 mmol) en THF anhidro (25 mL) bajo atmósfera de argón y a -78°C, se adiciona lentamente *n*-BuLi (3.5 mmol, 2.5 M en hexano), siguiendo el método descrito en la literatura.⁶¹ Después de 30 min, se adiciona lentamente el correspondiente aldehído (3.5 mmol) y la mezcla resultante se mantiene a -78°C. Cuando la reacción ha terminado (TLC), la mezcla se hidroliza con NH₄Cl (30 ml) y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 15:1.

(*E*)-2-(2-Naftil)eten-1-il fenil sulfona.⁷¹ (2b)



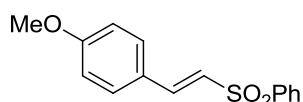
Se obtiene por reacción con el 2-naftaldehído, siguiendo el procedimiento A.

Rdto = 74%.

¹H RMN: δ 8.05-7.77 (m, 7H), 7.68-7.46 (m, 6H), 6.98 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H).

⁷¹ Mauleon, P.; Nuñez, A. A.; Alonso, I.; Carretero, J.C.; *Chem. Eur. J.* **2003**, 9, 1511.

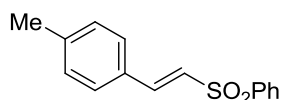
(E)-2-(4-Metoxifenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷² (2c)



Se obtiene por reacción con el 4-metoxibenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 72%.

¹H RMN: δ 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 7.52-7.61 (m, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.71 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H).

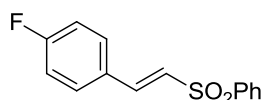
(E)-2-(4-Metilfenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷² (2d)



Se obtiene por reacción con el 4-metilbenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 75%.

¹H RMN: 7.98-7.92 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.62-7.51 (m, 3H), 7.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.20 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

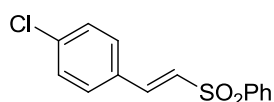
(E)-2-(4-Fluorofenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷² (2e)



Se obtiene por reacción con el 4-fluorobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 71%.

¹H RMN: 7.97-7.93 (m, 2H), 7.69-7.45 (m, 6H), 7.09 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H).

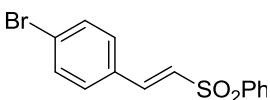
(E)-2-(4-Clorofenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷³ (2f)



Se obtiene por reacción con el 4-clorobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 69%.

¹H RMN: 7.94 (m, 2H), 7.53-7.62 (m, 4H), 7.44 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.42 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H).

(E)-2-(4-Bromofenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷³ (2g)



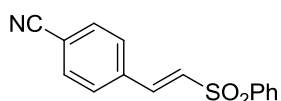
Se obtiene por reacción con el 4-bromobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 65%.

¹H RMN: 7.93 (m, 2H), 7.41-7.63 (m, 6H), 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H).

⁷² Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis*, **2006**, 20, 3495.

⁷³ Huang, X.; Duan, D.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 1958.

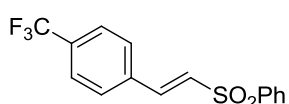
(E)-2-(4-Cianofenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷² (2h)



Se obtiene por reacción con el 4-cianobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 73%.

¹H RMN: 7.98- 7.93 (m, 2H), 7.71- 7.63 (m, 4H), 7.61- 7.54 (m, 4H), 6.96 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H).

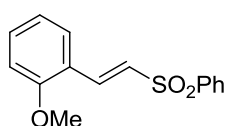
(E)-2-(4-Trifluorometilfenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷² (2i)



Se obtiene por reacción con el 4-trifluorometilbenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 71%.

¹H RMN: 7.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.64 (m, 8H), 6.95 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H).

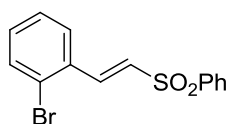
(E)-2-(2-Metoxifenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷⁴ (2j)



Se obtiene por reacción con el 2-metoxibenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 72%.

¹H RMN: 7.94 (dd, *J* = 7.5, 6.0 Hz, 2H), 7.89 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 7.61- 7.50 (m, 3H), 7.44-7.37 (m, 2H), 7.07 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 6.95 (dd, *J* = 15.8, 8.0 Hz, 2H), 3.88 (s, 1H).

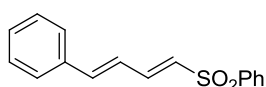
(E)-2-(2-Bromofenil)eten-1-il fenil sulfona.⁷⁵ (2k)



Se obtiene por reacción con el 2-bromobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 68%.

¹H RMN: 8.09 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.97-7.55 (m, 2H), 7.65-7.42 (m, 5H), 7.32-7.18 (m, 2H), 6.86 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H).

(1E,3E)-[(4-Fenilbuta-1,3-dien-1-il)fenil sulfona.⁷¹ (2l)



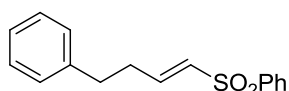
Se obtiene por reacción con el *E*-cinamaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 69%.

¹H RMN: 7.97-7.92 (m, 2H), 7.63-7.27 (m, 9H), 6.95 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.44 (m, 1H).

⁷⁴ Balasubramanian, M.; Baliah, V. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1844.

⁷⁵ Harmata, M.; Rayadil, K.; Espejo, V. R.; Barros, C. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3214.

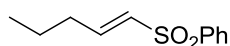
(E)-[(4-Fenilbut-1-en-1-il)fenil sulfona.⁷⁶ (2m)



Se obtiene por reacción con el 3-fenilpropanal, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 70%.

¹H RMN: 7.84-7.78 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.28 – 7.16 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.00 (dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.56 (m, 2H).

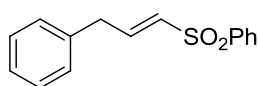
(E)-Pent-1-en-1-il fenil sulfona.⁷⁷ (2n)



Se obtiene por reacción con el butiraldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 68%.

¹H RMN: 7.90-7.85 (m, 2H), 7.63- 7.48 (m, 3H), 6.99 (dt, *J* = 14.9, 6.8 Hz, 1H), 6.34-6.28 (m, 1H), 2.26-2.18 (m, 2H), 1.50 (dq, *J* = 14.7, 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

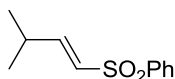
(E)-3-Fenilprop-1-en-1-il fenil sulfona.^{78 72} (2p)



Se obtiene por reacción con el 2-fenilacetaldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 72%.

¹H RMN: 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.32-7.27 (m, 5H), 6.37 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 6.16-6.04 (m, 1H), 3.95 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H).

(E)-3-Metilbut-1-en-1-il fenil sulfona.⁷² (2o)



Se obtiene por reacción con el isobutiraldehído, siguiendo el *procedimiento A*. **Rdto** = 68%.

¹H RMN: 7.90-7.85 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 3H), 6.98 (dd, *J* = 15.2, 7.1 Hz, 1H), 6.25 (dd, *J* = 15.2, 1.5 Hz, 1H), 2.57- 2.36 (m, 1H), 1.04 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H).

2.4.3.2. Síntesis de los esteres α,β-insaturados.

PROCEDIMIENTO B

Se obtienen siguiendo el método descrito en la literatura.⁶² Sobre una disolución del fosfonato (0.79 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente se adiciona MeMgBr

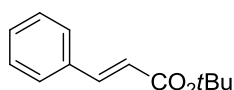
⁷⁶ Wnuk, S. F.; Garcia, P. I.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 2047.

⁷⁷ Benati, L.; Capella, L.; Montevicchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, 8, 1035.

⁷⁸ Michrowska, A.; Bieniek, M.; Kim, M.; Klajn, R.; Grela, K. *Tetrahedron*, **2003**, 4525.

(0.80 mmol, 1.6 M en Et₂O). Pasados 15 min, se adiciona el correspondiente aldehído (0.87 mmol) y la reacción se mantiene 3.5 h a reflujo para aldehídos alquílicos o 20h a temperatura ambiente para aldehídos aromáticos. Transcurrido ese tiempo, se adiciona NH₄Cl (4 ml) y la fase acuosa se extrae con Et₂O (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 18:1.

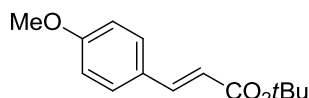
(*E*)-Cinamato de *terc*-butilo.⁶² (8b)



Se obtiene por reacción con el benzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 68%.

¹H RMN: δ 7.63 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 2H), 7.37-7.40 (m, 3H), 6.38 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

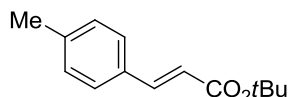
(*E*)-3-(4-Metoxifenil)propenoato de *terc*-butilo.⁶² (8c)



Se obtiene por reacción con el 4-metoxibenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 60%.

¹H RMN: δ 7.55 (d, J = 16.0, 1H), 7.45-7.43 (m, 2H), 6.94-6.90 (m, 2H), 6.25 (d, J = 16.0, 1H), 3.84 (s, 3H), 1.54 (9H, s).

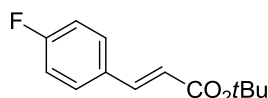
(*E*)-3-(4-Metilfenil)propenoato de *terc*-butilo.⁶² (8d)



Se obtiene por reacción con el 4-metilbenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 66%.

¹H RMN: δ 7.56 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.53 (s, 9H).

(*E*)-3-(4-Fluorofenil)propenoato de *terc*-butilo.⁷⁹ (8e)

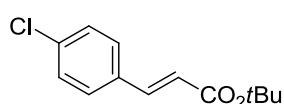


Se obtiene por reacción con el 4-fluorobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 65%.

¹H RMN: δ 7.57- 7.45 (m, 3H), 7.05 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 6.29 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

⁷⁹ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roylans, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1559.

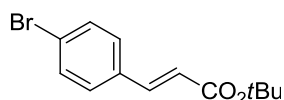
(E)-3-(4-Clorofenil)propenoato de *terc*-butilo.⁸⁰ (8f)



Se obtiene por reacción con el 4-clorobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 62%.

¹H RMN: δ 7.53 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

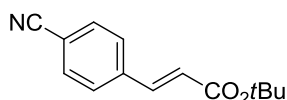
(E)-3-(4-Bromofenil)propenoato de *terc*-butilo.⁶² (8g)



Se obtiene por reacción con el 4-bromobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 60%.

¹H RMN: δ 7.50-7.54 (m, 2H), 7.36-7.39 (m, 3H), 6.36 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

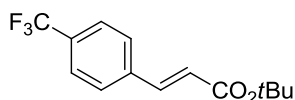
(E)-3-(4-Cianofenil)propenoato de *terc*-butilo.⁶² (8h)



Se obtiene por reacción con el 4-cianobenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 68%.

¹H RMN: δ 7.71 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.61 (m, 3H), 6.49 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.58 (s, 9H).

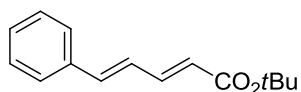
(E)-3-[(4-Trifluorometil)fenil]propenoato de *terc*-butilo.⁸¹ (8i)



Se obtiene por reacción con el 4-trifluorometilbenzaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 69%.

¹H RMN: δ 7.67 – 7.53 (m, 5H), 6.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 1.54 (s, 9H).

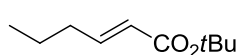
(2E,4E)-5-Fenilpenta-2,4-dienoato de *terc*-butilo.⁸² (8j)



Se obtiene por reacción con el cinamaldehído, siguiendo el *procedimiento B*. **Rdto** = 63%.

¹H RMN: δ 7.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 7.31 (m, 4H), 6.88 – 6.84 (m, 2H), 5.92 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H).

(E)-Hex-2-enoato de *terc*-butilo.⁶² (8k)



Se obtiene por reacción con el butiraldehído, siguiendo el

⁸⁰ Gil-Moltó, J.; Karlstrom, S.; Najera, C. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 12168.

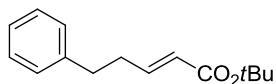
⁸¹ Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7127.

⁸² Braun, M.; Mrob, S.; Schwarz, J. *Synthesis*, **1998**, 1, 83.

procedimiento B. **Rdto** = 60%.

$^1\text{H RMN}$: δ 6.90 (dt, J = 15.3, 7.2 Hz, 1H), 5.78 (dt, J = 15.3, 1.5, 1H), 2.16 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.53-1.50 (m, 2H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

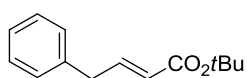
(E)-5-Fenilpent-2-enoato de *terc*-butilo.⁶² (8l)



Se obtiene por reacción con el 3-fenilpropanal, siguiendo el procedimiento B. **Rdto** = 65%.

$^1\text{H RMN}$: δ 7.33-7.27 (m, 2H), 7.20 (t, J = 7.9 Hz, 3H), 6.99- 6.85 (m, 1H), 5.78 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 2.80- 2.73 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

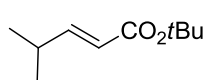
(E)-4-Fenilbut-2-enoato de *terc*-butilo.⁶² (8m)



Se obtiene por reacción con el 2-fenilacetaldehído, siguiendo el procedimiento B. **Rdto** = 63%.

$^1\text{H RMN}$: δ 7.35-7.33 (m, 2H), 7.23-7.19 (m, 3H), 7.03 (dt, J = 15.4, 6.7 Hz, 1H), 5.76 (dt, J = 15.4, 1.5 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 6.6, 1.5 Hz, 2H), 1.46 (s, 9H).

(E)-4-Metilpent-2-enoato de *terc*-butilo.⁶² (8n)



Se obtiene por reacción con el isobutiraldehído, siguiendo el procedimiento B. **Rdto** = 60%.

$^1\text{H RMN}$: δ 6.84 (dd, J = 15.7, 6.6 Hz, 1H), 5.68 (dd, J = 15.7, 1.4 Hz, 1H), 2.49-2.35 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.05 (d, J = 6.8 Hz, 9H).

2.4.4. REACCIONES CON VINIL SULFONAS

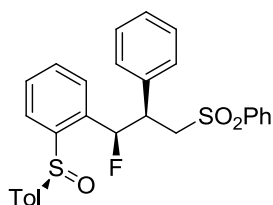
2.4.4.1. Adición conjugada de (S)-1 a vinil sulfonas.

PROCEDIMIENTO C

Sobre una disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (0.36 mmol) en THF anhidro (1.2 ml) a 0°C y bajo atmosfera de argón se adiciona $n\text{-BuLi}$ (0.24 mmol, 2.5 M en hexano). La mezcla se agita durante 10 min a esa temperatura y posteriormente se enfría a -78°C y se adiciona una disolución de (S)-1 (0.20 mmol) en THF anhidro (1 mL). Después de 5 min, se adiciona muy rápidamente (violentamente y de una sola vez) una disolución del electrófilo correspondiente (0.8 mmol) en THF anhidro. Inmediatamente después la mezcla de

reacción se hidroliza con NH_4Cl (2 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 3 ml) y los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna.

(2R, 3R)-2-Fenil-3-fluoro-3-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona (3a).



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con la vinil sulfona **2a**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 86% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 64$ (c 0.5, CHCl_3).

IR (NaCl): 2965, 2922, 1447, 1305, 1141, 1085 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.95 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59-7.45 (m, 6H), 7.36-7.28 (m, 6H), 7.14-7.02 (m, 3H), 6.97-6.94 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 45.8$, $J = 4.6$ Hz, 1H), 3.67-3.44 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

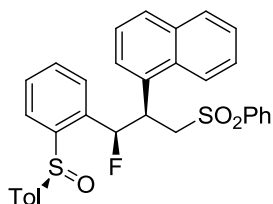
^{19}F RMN: δ -180.8.

^{13}C RMN: δ 142.3, 142.2, 142.0, 141.4, 139.6, 136.3, 136.1, 135.5, 133.3, 131.2, 130.3, 129.5, 129.2, 129.0, 128.2, 128.0, 127.9, 127.8, 127.7, 127.5, 126.0, 91.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 176.3$ Hz), 58.0 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz), 46.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.2$ Hz), 21.4.

EM (ESI +): 515 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 21), 493 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 473 ($\text{M}^+ - \text{F}$, 33).

EMAR (ESI +): Calculada 493.1301.
($\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_3\text{FS}_2$) Encontrada 493.1299.

(2R,3R)-3-fluoro-2-(1-Naftil)-3-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona. (3b)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con la vinil sulfona **2b**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-

hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 86% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D + 154$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (NaCl): 3054, 2923, 1509, 1305, 1216, 1138, 1084 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.87 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 9H), 7.5-7.11 (m, 5H), 7.02 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.98-6.93 (m, 1H), 6.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.32 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 45.9$, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.74-3.40 (m, 3H), 2.32 (s, 3H).

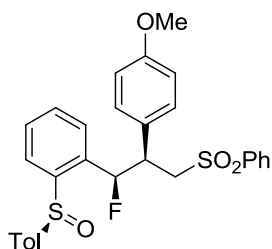
^{19}F RMN: δ -179.6.

^{13}C RMN: δ 142.1, 141.3, 139.5, 136.5, 136.4, 133.0, 132.9, 132.9, 132.7, 131.4, 130.4, 129.5, 128.8, 128.6, 128.2, 128.1, 128.0, 127.7, 127.6, 127.5, 126.3, 126.3, 126.1, 126.0, 90.9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 179.2$ Hz), 58.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz), 46.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.3$ Hz), 21.4.

EM (ESI +): 565 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 18), 543 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 523 ($\text{M}^+ - \text{F}$, 26).

EMAR (ESI +): Calculada 543.1456.
($\text{C}_{32}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{FS}_2$) Encontrada 543.1458.

(2R,3R)-3-Fluoro-2-(4-metoxifenil)-3-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona. (3c)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con la vinil sulfona **2c**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 89% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D + 66$ (c 1.0, CHCl_3).

IR (NaCl): 3020, 2895, 1515, 1305, 1216, 1035 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.94 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.61-7.44 (m, 6H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.27 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 45.8$, $J = 4.5$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.67-3.36 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

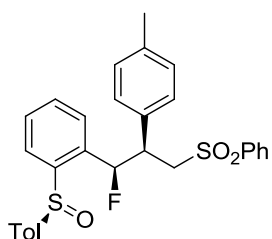
^{19}F RMN: δ -181.1.

^{13}C RMN: δ 159.0, 142.1, 142.1, 142.0, 141.4, 139.8, 136.5, 136.2, 133.2, 131.1, 130.3, 130.2, 129.4, 128.9, 128.0, 127.9, 127.8, 127.3, 125.9, 113.7, 91.4 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 176.3$ Hz), 58.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.0$ Hz), 55.2, 45.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.8$ Hz), 21.4.

EM (ESI +): 545 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 18), 523 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 503 ($\text{M}^+ - \text{F}$, 36).

EMAR (ESI +): Calculada 523.1407.
($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{FS}_2$) Encontrada 523.1413.

(2R, 3R)-3-Fluoro-2-(4-tolil)-3-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona (3d)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con la vinil sulfona **2d**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 80% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ + 77 (*c* 1.0, CHCl_3).

IR (NaCl): 3021, 2923, 1515, 1306, 1141, 1084 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.58-7.44 (m, 6H), 7.35-7.27 (m, 5H), 6.99 (dd, $J = 7.8$, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.29 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 45.8$, $J = 4.7$ Hz, 1H), 3.64-3.39 (m, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (s, 3H).

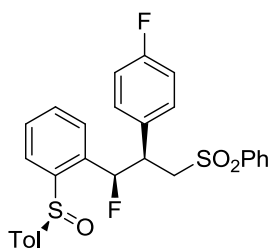
^{19}F RMN: δ -180.2.

^{13}C RMN: δ 142.3, 142.2, 142.0, 141.4, 139.7, 137.3, 136.5, 136.2, 133.1, 132.4, 131.2, 130.3, 129.5, 129.0, 128.9, 128.9, 128.0, 127.9, 127.8, 125.9, 91.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 179.3$ Hz), 58.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 46.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 24.2$ Hz), 21.4, 21.0.

EM (ESI +): 529 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 33), 507 ($\text{M}^+ + 1$, 100), 487 ($\text{M}^+ - \text{F}$, 50).

EMAR (ESI +): Calculada 507.1458.
($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{FS}_2$) Encontrada 507.1459.

(2*R*, 3*R*)-3-Fluoro-2-(4-fluorofenil)-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona. (3e)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con la vinil sulfona **2e**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 81% (sólido blanco).

P.f. 131-133 °C

[α]²⁰_D + 102 (c 0.9, CHCl₃).

IR (KBr): 2975, 2921, 1511, 1307, 1140, 1084 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.93 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 6H), 7.38-7.28 (m, 5H), 6.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77-6.73 (m, 4H), 6.27 (dd, ²*J*_{H-F} = 45.9, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.72-3.39 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

¹⁹F RMN: δ -114.4, -181.5.

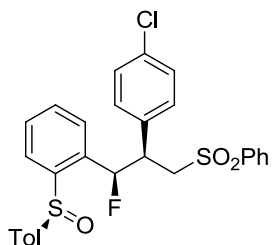
¹³C RMN: δ 162.2 (d, ¹*J*_{C-F} = 247.0 Hz), 142.0, 142.0, 141.9, 139.6, 136.4, 136.1, 133.3, 131.3, 131.3 (d, ⁴*J*_{C-F} = 3.4 Hz), 130.7 (d, ³*J*_{C-F} = 8.0 Hz), 130.3, 129.5, 128.0 (d, ³*J*_{C-F} = 8.1 Hz), 127.7, 126.4, 125.7, 126.4, 125.7, 115.1 (d, ²*J*_{C-F} = 21.4 Hz), 91.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 179.7 Hz), 58.2 (d, ³*J*_{C-F} = 4.3 Hz), 46.1 (d, ³*J*_{C-F} = 23.9 Hz), 21.4.

EM (ESI +): 533 (M⁺ + Na, 35), 511 (M⁺ + 1, 100), 491 (M⁺ - F, 40).

EMAR (ESI +): Calculada 511.1207.

(C₂₈H₂₅O₃F₂S₂) Encontrada 511.1204.

(2*R*,3*R*)-3-Fluoro-2-(4-clorofenil)-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona. (3f)

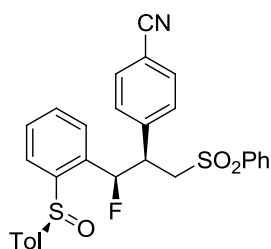


Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8, por reacción con la vinil sulfona **2f**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna aunque no se consigue su

aislamiento como producto puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 45% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57-7.46 (m, 6H), 7.38-7.28 (m, 5H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80-6.75 (m, 4H), 6.26 (dd, ²*J*_{H-F} = 45.5, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.73-3.30 (m, 3H), 2.38 (s, 3H).

(2*R*, 3*R*)-2-(4-Cianofenil)-3-fluoro-3-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}prop-1-il fenil sulfona. (3h)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con la vinil sulfona **2h**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 41% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D + 114 (c 1.1, CHCl₃).

IR (KBr): 2985, 2925, 2229, 1447, 1306, 1142, 1084 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.56-7.46 (m, 5H), 7.43-7.33 (m, 8H), 7.28-7.26 (m, 2H), 7.01 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.28 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.0, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.76-3.62 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 1H), 2.36 (s, 3H).

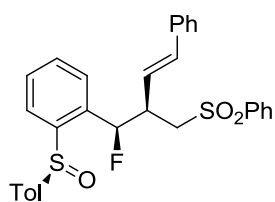
¹⁹F RMN: δ -180.7.

¹³C RMN: δ 142.0, 141.8, 141.6, 140.8, 139.4, 136.4, 136.1, 133.5, 131.9, 131.8, 130.3, 130.0, 129.7, 129.1, 128.0, 127.9, 127.7, 127.2, 125.3, 118.4 (C≡N), 111.6, 90.7 (d, ¹*J*_{C-F} = 179.9 Hz), 57.8 (d, ³*J*_{C-F} = 4.5 Hz), 47.0 (d, ²*J*_{C-F} = 24.4 Hz), 21.4.

EM (ESI +): 540 (M⁺ + Na, 33), 518 (M⁺ + 1, 100), 498 (M⁺ - F, 34).

EMAR (ESI +): Calculada 518.1249.
(C₂₉H₂₅NO₃FS₂) Encontrada 518.1254.

(2*R*,3*E*)-4-Fenil-2-((*R*)-Fluoro{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}metil)but-3-en-1-il fenil sulfona. (3l)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 94:6 por reacción con la vinil sulfona **2l**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 70% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D + 56 (*c* 1.6, CHCl₃).

IR (NaCl): 3035, 2924, 1493, 1306, 1216, 1084 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.96 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.56-7.4 (m, 8H), 7.29-7.21 (m, 5H), 7.10-7.07 (m, 2H), 6.27 (dd, ²*J*_{H-F} = 45.8, *J* = 4.5 Hz, 1H), 5.94-5.76 (m, 2H), 3.42-3.30 (m, 2H), 3.24-3.08 (m, 1H), 2.39 (s, 3H).

¹⁹F RMN: δ -183.2.

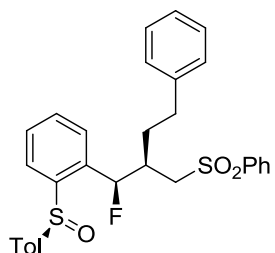
¹³C RMN: δ 142.2, 142.2, 141.9, 141.5, 139.7, 136.4, 136.1, 136.1, 135.6, 133.6, 131.1, 130.2, 129.6, 129.2, 128.4, 128.4, 128.1, 128.0, 127.9, 126.4, 126.2, 125.9, 123.2, 123.1, 91.4 (d, ¹*J*_{C-F} = 179.3 Hz), 57.6 (d, ³*J*_{C-F} = 3.2 Hz), 44.8 (d, ²*J*_{C-F} = 23.4 Hz), 21.4.

EM (ESI +): 541 (M⁺ + Na, 23), 519 (M⁺ + 1, 100), 499 (M⁺ - F, 36).

EMAR (ESI +): Calculada 519.1448.

(C₃₀H₂₈O₃FS₂) Encontrada 519.1458.

(2*S*) y (2*R*)-4-Fenil-2-((*R*)-Fluoro-[2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil]metil)butil fenil sulfona. (3m + 3m')



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 80:20 por reacción con la vinil sulfona **2m**, siguiendo el *procedimiento C*. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una

mezcla diastereoisomérica 80:20. **Rdto:** 70% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 35 (c 1.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 3035, 2925, 2229, 1494, 1307, 1148, 1085 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.03 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82-7.74 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 7.57-7.39 (m, 7H), 7.25-7.15 (m, 5H), 7.02-6.94 (m, 2H), 6.14 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.1, *J* = 5.5 Hz, 1H, **3m**), 5.86 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.0, *J* = 4.9 Hz, **3m'**), 3.12-2.92 (m, 2H), 2.60-2.51 (m, 2H), 2.37-2.33 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.95-1.89 (m, 2H).

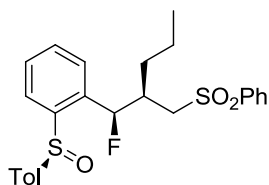
¹⁹F RMN: δ -181.4 (**3m**), -184.3 (**3m'**)

¹³C RMN (**3m**): δ 143.1, 141.8, 141.7, 140.9, 139.5, 136.3, 136.0, 133.8, 131.4, 130.1, 129.7, 129.4, 128.5, 128.4, 127.7, 127.3, 127.2, 126.1, 126.1, 125.9, 92.3 (d, ¹*J*_{C-F} = 178.0 Hz), 55.7 (d, ³*J*_{C-F} = 4.8 Hz), 39.1 (d, ²*J*_{C-F} = 24.4 Hz), 32.4, 30.0, 21.4.

EM (ESI +): 543 (M⁺ + Na, 19), 521 (M⁺ + 1, 100), 501 (M⁺ - F, 63).

EMAR (ESI +): Calculada 521.1614.
(C₃₀H₃₀O₃FS₂) Encontrada 521.1622.

(2R)-2((R) y (S)-Fluoro{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}metil)pentil fenil sulfona. (3n + 3n')



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 76:24 por reacción con la vinil sulfona **2n**, siguiendo el *procedimiento C*. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereoisomérica 88:12. **Rdto:** 68% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 41 (c 1.9, CHCl₃).

IR (NaCl): 2961, 2873, 2229, 1447, 1307, 1148, 1084 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.05 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.55-7.44 (m, 7H), 7.38-7.33 (m, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.14 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.0, *J* = 5.2 Hz, 1H, **3n**), 5.76 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.0, *J* = 4.9 Hz, **3n'**) 3.07 (dd, *J* = 14.7, 6.4 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 14.7, 5.2 Hz, 1H), 2.55-2.39 (m,

^1H), 2.34 (s, 3H), 1.63-1.39 (m, 2H), 1.33-1.22 (m, 1H), 0.89-0.75 (m, 1H), 0.72 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

^{19}F RMN: δ -182.6 (**3n**), 186.82 (**3n'**).

^{13}C RMN: δ 143.1, 141.9, 141.7, 139.7, 136.3, 136.0, 133.8, 131.3, 130.2, 130.0, 129.7, 129.4, 127.8, 127.3, 127.1, 125.9, 125.9, 125.9, 92.3 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 178.1$ Hz), 55.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.7$ Hz), 39.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.7$ Hz), 29.8, 21.4, 19.2, 13.8.

EM (ESI +): 481 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 459 ($\text{M}^+ + 1$, 73), 439 ($\text{M}^+ - \text{F}$, 55).

EMAR (ESI +): Calculada 459.1458.
($\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{O}_3\text{FS}_2$) Encontrada 459.1441.

3.4.4.1. Desulfinilación de aductos sulfonilados.

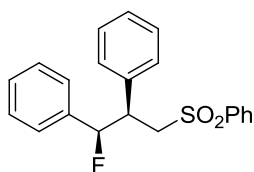
PROCEDIMIENTO D.

Sobre una disolución del correspondiente sulfóxido (0.12 mmol) en THF anhidro (2 ml) a -78°C , se adiciona gota a gota *tert*-BuLi (0.4 mmol, 1.7 M en pentano). Cuando la reacción se completa (30 min), la mezcla de reacción se hidroliza (1 ml H_2O), se extrae (3x10 ml AcOEt), se seca sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida

PROCEDIMIENTO E.

Sobre una disolución de Ni-Raney (450 mg) en THF (0.5 ml) (previamente activado con MeOH) se adiciona el correspondiente aducto (0.1 mmol) en THF (0.2 ml). La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente. Después de 4.5 h, la mezcla se filtra sobre celita y se lava con Et_2O , obteniéndose los productos puros.

(2*R*,3*R*)-2,3-Difenil-3-fluoro propil fenil sulfona. (**4a**)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de **3a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto**: 84% (aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 9$ (c 1.5, CHCl_3).

IR (NaCl): 3026, 2905, 1504, 1304, 1152, 705 cm^{-1} .

¹H RMN: δ 7.80-7.59 (m, 2H), 7.57-7.52 (m, 1H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.22-7.20 (m, 3H), 7.12-7.03 (m, 3H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 5.90 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.4, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.86-3.57 (m, 3H).

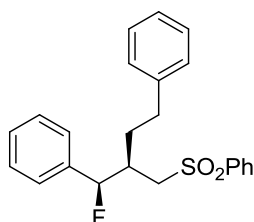
¹⁹F RMN: δ -188.8.

¹³C RMN: δ 139.5, 137.2, 136.9, 135.4, 133.5, 129.6, 129.2, 129.1, 128.8, 128.3, 128.1, 127.9, 127.5, 127.1, 125.6, 125.5, 94.1 (d, ¹*J*_{C-F} = 181.1 Hz), 57.7, 47.1 (d, ²*J*_{C-F} *J* = 22.6 Hz)

EM (ESI +): 731 (2M⁺ +Na, 30), 377 (M⁺ +Na, 12), 193 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 377.0982.
(C₂₁H₁₉O₂FN₂S) Encontrada 377.0994.

(2*R*)-4-Fenilbutil-2-[(*R*)-fluoro(fenil)metil]fenil sulfona. (4m)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 80:20 a partir de la mezcla 80:20 de los diastereoisómeros **3m** y **3m'**, siguiendo el *procedimiento E*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 15:1. **Rdto:** 65% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ + 18 (*c*, CHCl₃).

IR (NaCl): 3032, 2927, 1448, 1307, 1149, 699 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.92-7.80 (m, 2H), 7.72-7.63 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.23-7.13 (m, 5H), 6.97-6.92 (m, 2H), 5.86 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.8, *J* = 3.6 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 14.5, 7.0 Hz, 1H), 3.12 (dd, *J* = 14.5, 4.8 Hz, 1H), 2.68-2.33 (m, 2H), 2.47-2.33 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H).

¹⁹F RMN: δ -195.4.

¹³C RMN: δ 140.8, 139.5, 137.9, 137.6, 133.8, 133.4, 129.4, 129.2, 129.1, 128.5, 128.4, 128.4, 128.3, 128.2, 127.9, 126.0, 125.1, 125.0, 94.32 (d, ¹*J*_{C-F} = 177.5 Hz), 56.14 (d, ³*J*_{C-F} = 3.2 Hz), 39.16 (d, ³*J*_{C-F} = 22.1 Hz), 32.79, 29.04 (d, *J* = 4.4 Hz).

EM (ESI +): 787 (2M⁺ +Na, 13), 767 (37), 405 (M⁺ +Na, 59), 363 (M⁺ -F, 69), 143 (100).

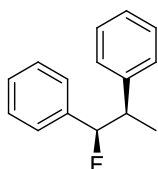
EMAR (ESI +): Calculada 405.1295.
(C₂₃H₂₃O₂FNaS) Encontrada 405.1255.

2.4.4.2. Desulfonilación

PROCEDIMIENTO F.

La correspondiente sulfona (0.1 mmol) se disuelve en 0.4 mL de CH₂Cl₂ y se adiciona sobre una suspensión de magnesio (10 eq.) previamente flameado bajo atmósfera de argón en MeOH (1mL). Tras la total desaparición del magnesio se adicionan otros 10 eq. mas del metal y se mantiene toda la noche en agitación. Una vez transcurrido ese tiempo la mezcla de reacción se filtra directamente sobre sílica. El residuo es purificado por cromatografía en columna.

(1*R*,2*R*)-1,2-Difenil-1-fluoropropano. (5a)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir del producto **4a** siguiendo el *procedimiento F*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 10:1. **Rdto**: 63% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 54$ (c 0.45, CHCl₃).

IR (NaCl): 3029, 2995, 2926, 1452, 1216 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.35-7.28 (m, 5H), 7.24-7.20 (m, 5H), 5.46 (dd, ²J_{H-F} = 46.5, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.32-3.71 (m, 1H), 1.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹⁹F RMN: δ -174.3.

¹³C RMN: δ 142.0, 141.9, 138.8, 138.5, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 128.1, 126.7, 126.4, 126.4, 98.1, (d, ¹J_{C-F} = 176.0 Hz), 46.1 (d, ²J_{C-F} = 23.2 Hz), 17.2 (d, ³J_{C-F} = 5.6 Hz)

EM (EI): 214 (M⁺, 10), 194 (23), 179 (81), 105 (100).

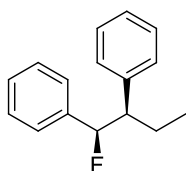
EMAR (EI): Calculada 214.1158.
(C₁₅H₁₅F) Encontrada 214.1154.

Procedimiento G (adición + desulfonilación).

Sobre una disolución de la correspondiente sulfona (0.085 mmol) en THF anhidro (2 mL), a -78°C y bajo atmosfera de argón, se adiciona *n*-BuLi (0.128, 2.5M en hexano). La mezcla resultante se agita durante 20 min. Transcurrido este tiempo se adiciona el electrófilo (0.128 eq.). Tras una hora, la mezcla de reacción se hidroliza con NH_4Cl (2 ml). La fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 3 ml). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida.

El residuo se disuelve en 0.4 mL de CH_2Cl_2 y se adiciona sobre una de magnesio (10 eq.) en MeOH (1mL), previamente flameado bajo atmosfera de argón. Tras total desaparición del magnesio se adicionan 10 eq. más y se mantiene toda la noche. Una vez transcurrido este tiempo la mezcla de reacción se filtra directamente sobre sílica. El residuo es purificado por cromatografía en columna.

(1*R*,2*R*)-1,2-Difenil-1-fluorobutano. (6a)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de **4a** y MeI, siguiendo el *procedimiento G*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 10:1. **Rdto**: 53% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 64$ (*c* 0.85, CHCl_3).

IR (NaCl): 3026, 2994, 2930, 1451, 1210 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.28-7.20 (m, 6H), 7.19-7.11 (m, 4H), 5.47 (dd, $^1J_{\text{H-F}} = 46.6$, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.90-2.77 (m, 1H), 1.65-1.54 (m, 2H), 0.68 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H)

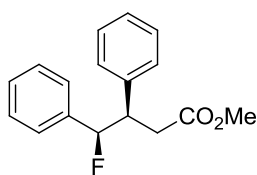
^{19}F RMN: δ -177.0.

^{13}C RMN: δ 139.9, 139.8, 139.2, 128.9, 128.9, 128.2, 128.2, 128.1, 128.1, 126.7, 126.3, 126.2, 97.2, (d, $^1J_{\text{C-F}} = 175.9$ Hz), 54.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.2$ Hz), 24.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.6$ Hz), 11.9.

EM (EI): 228 (M^+ , 9), 208 (61), 193 (34), 179 (35), 115 (47), 91 (100).

EMAR (EI): Calculada 228.1314.
($\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{F}$) Encontrada 228.1302.

(3*R*,4*R*)-3,4-Difenil-4-fluoro-butanoato de metilo. (7a)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de **4a** y ClCO₂Me, siguiendo el *procedimiento G*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 20:1. **Rdto**: 55% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ + 45 (*c* 0.3, CHCl₃).

IR (NaCl): 3023, 2990, 2929, 1735, 1140, 695 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.28-7.26 (m, 3H), 7.24-7.15 (m, 3H), 7.15-7.09 (m, 4H), 5.68 (dd, ¹J_{H-F} = 46.5, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.71-3.60 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.89-2.69 (m, 2H).

¹⁹F RMN: δ -183.3.

¹³C RMN: δ 172.1, 138.1, 138.1, 137.8, 128.8, 128.3, 128.2, 128.1, 127.1, 126.0, 125.9, 95.9 (d, ¹J_{C-F} = 178.0 Hz), 51.7, 48.1 (d, ²J_{C-F} = 23.0 Hz), 36.3 (d, ³J_{C-F} = 4.7 Hz).

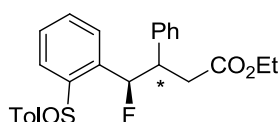
EM (ESI +): 295 (M⁺ +Na, 35), 253 (M⁺ -F, 18), 221 (31), 193 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 295.1104.
(C₁₇H₂₇O₂FNa) Encontrada 295.1113.

2.4.5. REACCIONES CON ESTERES α,β -INSATURADOS

2.4.5.1. Adición conjugada de (S)-1 a esteres α,β -insaturados.

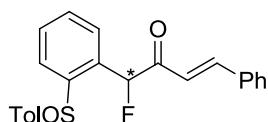
(3*R*,4*R*) y (3*S*,4*R*)-3-Fenil-4-fluoro-4-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butanoato de etilo. (10)



Se obtiene por reacción con el etil cinamato, siguiendo el *procedimiento C*, como una mezcla diastereisomérica 82:18. Conversión = 70% (esquema 3.30).

¹H RMN: δ 8.01-7.91 (m, 1H), 7.58-7.51 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 3H), 7.23-7.17 (m, 3H), 7.01-6.95 (m, 2H), 6.15 (dd, ²J_{H-F} = 46.1, *J* = 5.2 Hz, 1H, *mayoritario*), 6.06 (dd, ²J_{H-F} = 46.4, *J* = 7.8 Hz, 1H, *minoritario*), 4.01-3.90 (m, 2H), 3.46-3.30 (m, 1H), 2.71-2.65 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H).

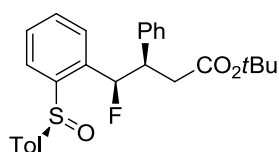
(1S,E) y (1R,E)-4-Fenil-1-fluoro-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]but-3-en-2-ona. (11)



Se obtiene por reacción con el etil cinamato, siguiendo el *procedimiento C*, como una mezcla diastereisomérica 60:40. Conversión = 30% (esquema 3.31).

¹H RMN: δ 7.82-7.70 (m, 1H), 7.65-7.61 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 3H), 7.43-7.38 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 4H), 6.62 (d, ²J_{H-F} = 47.3 Hz, 1H, mayoritario), 6.60 (d, ²J_{H-F} = 47.7 Hz, 1H, minoritario), 2.36 (s, 3H).

(3R, 4R)-3-Fenil-4-fluoro-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *terc*-butilo. (12b)



Se obtiene como una mezcla diastereisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β-insaturado **8b**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 82% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D + 24 (c 1.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 2978, 2868, 2229, 1727, 1393, 1258, 1150 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 4H), 7.01-6.97 (m, 3H), 6.11 (dd, ²J_{H-F} = 46.0, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.41-3.26 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

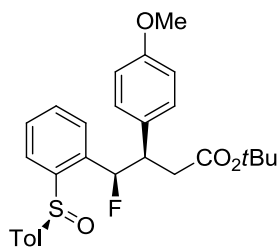
¹⁹F RMN: δ -178.1.

¹³C RMN: δ 170.3, 142.7, 142.6, 141.9, 141.8, 137.7, 136.9, 136.6, 130.8, 130.1, 129.8, 129.4, 129.1, 128.1, 128.0, 127.9, 127.3, 126.1, 125.6, 92.5 (d, ¹J_{C-F} = 178.7 Hz), 80.6, 47.8 (d, ²J_{C-F} = 22.7 Hz), 38.0 (d, ³J_{C-F} = 4.5 Hz), 27.8, 21.4.

EM (ESI +): 927 (2M⁺ +Na, 43), 475 (M⁺ +Na, 100), 453 (M⁺ +H, 42), 397 (M⁺ +H, 42), 397 (66).

EMAR (ESI +): Calculada 453.1876.
(C₂₇H₃₀O₃FS) Encontrada 453.1894.

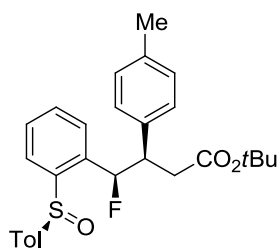
(3*R*,4*R*)-4-Fluoro-3-(4-metoxifenil){2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *terc*-butilo. (12c).



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β -insaturado **8c**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna aunque no se consigue su aislamiento como producto puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 84% (aceite incoloro).

$^1\text{H RMN}$: δ 7.99 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.49-7.45 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 6.97-6.95 (m, 2H), 6.90 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 6.75 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.08 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 46.2$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.41-3.26 (m, 1H), 2.62-2.53 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.21 (s, 9H).

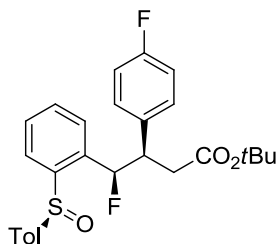
(3*R*,4*R*)-4-Fluoro-3-(4-metilfenil)-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *terc*-butilo. (12d).



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β -insaturado **8d**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna aunque no se consigue su aislamiento como producto puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 85% (aceite incoloro).

$^1\text{H RMN}$: δ 7.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 4H), 7.00-6.98 (m, 2H), 6.11 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 46.2$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.40-3.25 (m, 1H), 2.68-2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

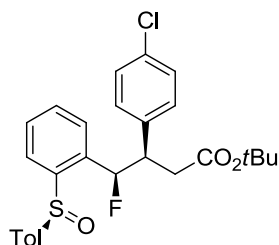
(3*R*,4*R*)-4-Fluoro-3-(4-fluorofenil)-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *terc*-butilo. (12e).



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β -insaturado **8e**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna aunque no se consigue su aislamiento como producto puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 89% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54-7.46 (m, 4H), 7.35-7.29 (m, 3H), 6.96-6.88 (m, 4H), 6.09 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.0, *J* = 5.3 Hz, 1H), 3.40-3.24 (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.22 (s, 9H).

(3*R*,4*R*)-3-(4-Clorofenil)-4-Fluoro-4-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *terc*-butilo. (12f)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β -insaturado **8f**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 55% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D + 17 (*c* 1.4, CHCl₃).

IR (NaCl): 2985, 2896, 2229, 1733, 1503, 1383, 1253 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.98 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 3H), 7.36-7.32 (m, 3H), 7.21-7.18 (m, 2H), 6.99-6.92 (m, 3H), 6.10 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.1, *J* = 5.2 Hz, 1H), 3.39-3.24 (m, 1H), 2.69-2.51 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

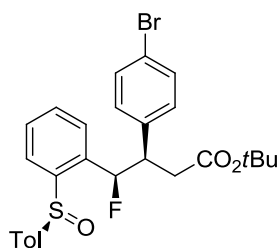
¹⁹F RMN: δ -178.9.

¹³C RMN: δ 170.0, 142.4, 142.4, 141.9, 141.7, 136.8, 136.6, 136.3, 133.1, 131.0, 130.5, 130.1, 129.9, 129.5, 128.2, 128.0, 127.9, 127.7, 125.9, 92.0 (d, ¹*J*_{C-F} = 178.6 Hz), 80.8, 47.3 (d, ²*J*_{C-F} = 22.9 Hz), 38.0 (d, ³*J*_{C-F} = 4.1 Hz), 27.8, 21.4.

EM (ESI +): 509 (M⁺ + Na, 23), 487 (M⁺ + 1, 63), 431 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 487.1504.
(C₂₇H₂₉O₃FSCI) Encontrada 487.1518.

(3*R*,4*R*)-3-(4-bromofenil)-4-fluoro-4-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *tert*-butilo. (12g)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β -insaturado **8g**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 35% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 31$ (c 1.6, CHCl₃).

IR (NaCl): 2978, 2915, 2229, 1727, 1492, 1365, 1258 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.06-7.86 (m, 1H), 7.53-7.50 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 3H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.00-6.97 (m, 1H), 6.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 6.10 (dd, $^2J_{H-F} = 46.0$, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.39-3.23 (m, 1H), 2.66-2.52 (m, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

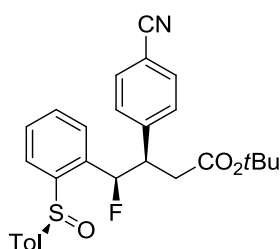
¹⁹F RMN: δ -178.8.

¹³C RMN: δ 170.0, 142.4, 142.4, 142.1, 141.9, 141.6, 136.9, 136.9, 136.6, 131.2, 131.0, 130.8, 130.1, 129.5, 128.0, 127.9, 126.5, 125.9, 121.2, 91.9 (d, $^1J_{C-F} = 178.6$ Hz), 80.8, 47.3 (d, $^2J_{C-F} = 22.7$ Hz), 37.9 (d, $^3J_{C-F} = 4.1$ Hz), 27.8, 21.4.

EM (ESI +): 533 (M⁺ + 2, 57), 397 (M⁺, 52), 477 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 531.1006.
(C₂₇H₂₉O₃FSBr) Encontrada 531.0999.

(3*R*,4*R*)-3-(4-Cianofenil)-4-fluoro-4-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}butanoato de *tert*-butilo. (12h)

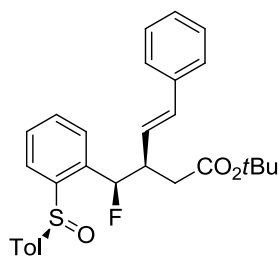


Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 92:8 por reacción con el ester α,β -insaturado **8h**, siguiendo el *procedimiento C*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna aunque no se consigue su aislamiento como producto puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 30% (aceite

incoloro).

¹H RMN: δ 8.04-7.90 (m, 1H), 7.63-7.56 (m, 3H), 7.45-7.35 (m, 3H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.12-7.04 (m, 2H), 6.15 (dd, ²J_{H-F} = 46.2, J = 5.1 Hz, 1H), 3.41-3.24 (m, 1H), 2.70-2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

(3*R*,4*E*)-5-fenil-3-((*R*)-Fluoro{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}metil)pent-4-enoato de *terc*-butilo. (12j)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción con el ester α,β-insaturado **8j**, siguiendo el *procedimiento C*. El aducto es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 76% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D + 33 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 2980, 2806, 1726, 1493, 1368, 1151 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.04-7.99 (m, 1H), 7.53-7.37 (m, 6H), 7.27-7.19 (m, 6H), 6.15-6.13 (m, 2H), 6.00 (dd, ²J_{H-F} = 46.2, J = 4.8 Hz, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

¹⁹F RMN: δ -178.9.

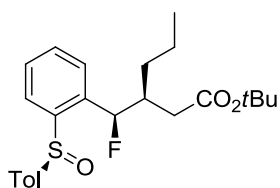
¹³C RMN: δ 170.5, 142.8, 141.9, 141.7, 137.1, 136.8, 136.8, 134.0, 131.0, 130.0, 129.6, 128.5, 127.9, 127.7, 127.6, 126.3, 126.0, 126.0, 125.9, 125.6, 125.6, 92.7 (d, ¹J_{C-F} = 177.8 Hz), 80.8, 45.9 (d, ²J_{C-F} = 22.8 Hz), 37.8 (d, ³J_{C-F} = 3.5 Hz), 28.1, 21.4.

EM (ESI +): 501 (M⁺ + Na, 52), 479 (M⁺ + 1, 53), 423 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 479.2050.

(C₂₉H₃₂O₃FS) Encontrada 479.2067.

(3S)-3-((*R*)-Fluoro{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}metil)hexanoato de *terc*-butilo. (12K)



incoloro).

Se obtiene como único diastereoisomero por reacción con el ester $\alpha\beta$ -insaturado **8K**, siguiendo el *procedimiento C*. El aducto es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 77% (aceite

$[\alpha]_D^{20}$ - 68 (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 2962, 2873, 1726, 1493, 1393, 1154 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.05 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.53-7.39 (m, 5H), 7.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 5.85 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.6, *J* = 6.4 Hz, 1H), 2.52-2.38 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 (dc, *J* = 15.6, 6.5 Hz, 2H), 1.58-1.47 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.23-1.10 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H).

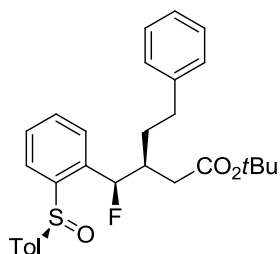
¹⁹F RMN: δ -177.2.

¹³C RMN: δ 171.4, 143.7, 142.4, 141.4, 137.3, 137.0, 131.0, 129.9, 129.6, 127.7, 127.6, 125.9, 125.9, 94.5 (d, ¹*J*_{C-F} = 175.6 Hz), 80.7, 40.7 (d, ²*J*_{C-F} = 22.7 Hz), 36.0 (d, ³*J*_{C-F} = 5.1 Hz), 30.8 (d, ³*J*_{C-F} = 2.9 Hz), 28.1, 21.3, 19.8, 14.1.

EM (ESI +): 859 (2M⁺ + Na, 34), 441 (M⁺ + Na, 100), 419 (M⁺ + 1, 33).

EMAR (ESI +): Calculada 419.2050.
(C₂₄H₃₂O₃FS) Encontrada 419.2035.

(3S)-5-fenil-3-((*R*)-Fluoro{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}metil)pentanoato de *terc*-butilo. (12I)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción con el ester $\alpha\beta$ -insaturado **8I**, siguiendo el *procedimiento C*. El aducto es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 79% (aceite

incoloro).

$[\alpha]^{20}_D - 43$ (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 2928, 2823, 1724, 1454, 1367, 1150 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.47 (m, 4H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.28-7.19 (m, 5H), 7.12-7.10 (m, 2H), 5.91 (dd, ²*J*_{H-F} = 46.5, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.59-2.43 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.28-2.11 (m, 2H), 2.01-1.89 (m, 1H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

¹⁹F RMN: δ -176.8.

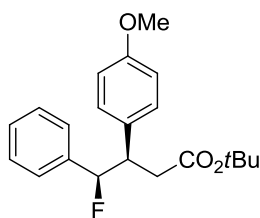
¹³C RMN: δ 171.2, 143.6, 142.2, 141.8, 141.4, 137.2, 136.9, 131.1, 129.9, 129.7, 129.7, 128.4, 128.2, 127.8, 127.6, 126.1, 125.9, 125.9, 125.8, 94.3 (d, ¹*J*_{C-F} = 175.8 Hz), 80.8, 40.7 (d, ²*J*_{C-F} = 22.7 Hz), 36.1 (d, ³*J*_{C-F} = 5.2 Hz), 33.0, 30.7 (d, *J* = 2.7 Hz), 28.1, 21.4.

EM (ESI +): 503 (M⁺+Na, 68), 481 (M⁺+1, 83), 425 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 481.2207.
(C₂₉H₃₄O₃FS) Encontrada 481.2218.

2.4.5.2. Desulfonilación de aductos esterificados.

(3*R*, 4*R*)-4-Fenil-4-fluoro-3-(4-metoxifenil)-butanoato de *tert*-butilo. (13c)



Se obtiene a partir de una mezcla 92:8 de los diastereoisómeros **12c** y **12c'**, siguiendo el *procedimiento E*, como una mezcla diastereoisomérica 92:8. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 20:1. **Rdto**: 85% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D + 37$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 3026, 2994, 2924, 1731, 1152, 702 cm⁻¹.

$^1\text{H RMN}$: δ 7.27-7.26 (m, 2H), 7.10-7.05 (m, 2H), 7.00 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.61 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 46.6$, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.58-3.43 (m, 1H), 2.83-2.42 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

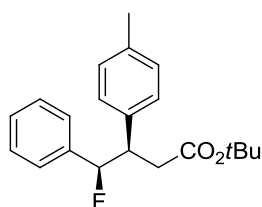
$^{19}\text{F RMN}$: δ -183.5.

$^{13}\text{C RMN}$: δ 169.9, 157.6, 137.4, 137.1, 129.1, 129.0, 127.1, 127.0, 125.0, 124.9, 112.4, 95.1 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 177.7$ Hz), 79.6, 54.1, 46.7 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.0$ Hz), 36.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.1$ Hz), 26.9

EM (ESI +): 367 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 30), 263 (94), 225 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 367.1679.
($\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{FNa}$) Encontrada 367.1696.

(3R, 4R)-4-Fenil-4-fluoro-3-(4-tolil)-butanoato de terc-butilo. (13d)



Se obtiene a partir de una mezcla 92:8 de los diastereoisómeros **12d** y **12d'**, siguiendo el *procedimiento E*, como una mezcla diastereoisomérica 92:8. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 20:1. **Rdto**: 84% (sólido blanco).

P.f.: 45-46 °C.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 49$ (c 0.9, CHCl_3).

IR (KBr): 3026, 2991, 2925, 1731, 1152, 699 cm^{-1} .

$^1\text{H RMN}$: δ 7.29-7.26 (m, 2H), 7.13-7.10 (m, 2H), 7.06-6.97 (m, 4H), 5.61 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 46.6$, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.60-3.45 (m, 1H), 2.72-2.54 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

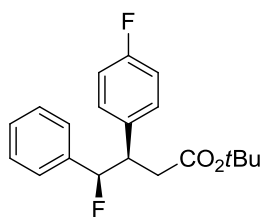
$^{19}\text{F RMN}$: δ -182.4.

$^{13}\text{C RMN}$: δ 170.9, 138.4, 138.1, 136.5, 135.2, 128.8, 128.7, 128.2, 128.1, 126.1, 126.0, 96.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 177.6$ Hz), 80.6, 48.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 23.2$ Hz), 37.7 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.2$ Hz), 27.9, 21.1

EM (ESI +): 537 (33), 519 (32), 351 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 72), 253 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 351.1730.
(C₂₁H₂₅O₂FNa) Encontrada 351.1736.

(3*R*,4*R*)-4-Fenil-4-fluoro-3-(4-fluorofenil)butanoato de *terc*-butilo. (13e)



Se obtiene a partir de una mezcla 92:8 de los diastereoisómeros **12e** y **12e'**, siguiendo el *procedimiento E*, como una mezcla diastereoisomérica 92:8. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 20:1. **Rdto:** 86% (aceite incoloro).

P.f.: 82-84 °C.

[α]²⁰_D + 49 (*c* 1.6, CHCl₃).

IR (NaCl): 3012, 2998, 2920, 1732, 1156, 704 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.34-7.27 (m, 2H), 7.09-7.03 (m, 4H), 6.94-6.89 (m, 2H), 5.64 (dd, ²J_{H-F} = 45.9 Hz, *J* = 1H), 3.61-3.47 (m, 1H), 2.75-2.59 (m, 2H), 1.28 (s, 9H).

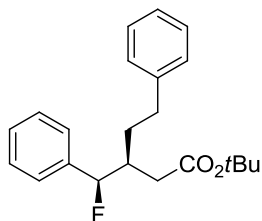
¹⁹F RMN: δ -115.8, -185.0.

¹³C RMN: δ 170.7, 161.9 (d, ¹J_{C-F} = 245.2 Hz), 138.1, 137.9, 133.8, 129.4 (d, ³J_{C-F} = 8.1 Hz), 128.3, 128.1, 125.8, 125.7, 114.8, (d, ²J_{C-F} = 21.2 Hz), 95.9 (d, ¹J_{C-F} = 178.0 Hz), 80.8, 47.9 (d, ²J_{C-F} = 22.9 Hz), 37.8 (d, ³J_{C-F} = 4.1 Hz), 27.9

EM (ESI +): 355 (M⁺ + Na, 77), 257 (100), 211 (83).

EMAR (ESI +): Calculada 355.1480.
(C₂₀H₂₂O₂F₂Na) Encontrada 355.1488.

(3*S*)-5-Fenil-3-[(*R*)-Fluoro(fenil)metil]pentanoato de *terc*-butilo. (13l)



Se como único diastereoisómero obtiene a partir de **12l**, siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto:** 80% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D + 16 (*c* 2.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 3020, 2993, 2931, 1727, 1149, 700 cm^{-1} .

^1H RMN: δ 7.30-7.19 (m, 5H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 2H), 5.56 (dd, $^2J_{\text{H-F}} = 47.1$, $J = 4.6$ Hz, 1H), 2.75-2.65 (m, 1H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.47-2.39 (m, 2H), 2.30-2.22 (m, 1H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 9H).

^{19}F RMN: δ -187.8.

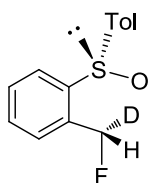
^{13}C RMN: δ 171.8, 142.0, 138.9, 138.6, 129.3, 128.4, 128.3, 128.3, 128.3, 128.1, 125.8, 125.8, 125.7, 95.9 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 174.7$ Hz), 80.7, 40.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22.4$ Hz), 36.2 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4.3$ Hz), 33.3, 30.3, 28.1

EM (ESI +): 365 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 15), 249 (20), 189 (80), 129 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 365.1887.
($\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{FNa}$) Encontrada 365.1886.

2.4.5.3. Síntesis del derivado deuterado 14.

1-[(*S*)-(1-deuterio)1-(fluorometil)]-2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]benceno. (14)



Se obtiene como único diastereoisómero con una conversión del 80%, a partir de (*S*)-1 siguiendo el *procedimiento general C* usando como electrófilo MeOD. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse del material de partida. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza a partir de la mezcla de **14** y (*S*)-1, en proporción 80:20. **Rdto**: 92% (aceite incoloro)

^1H RMN: δ 7.90 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.50-7.38 (m, 5H), 7.17 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.48 (dt, $^1J_{\text{H-F}} = 47.3$ Hz, $^1J_{\text{H-D}} = 1.5$ Hz, 1H), 2.36 (s, 3H).

^{13}C RMN: δ 144.1, 141.3, 134.2 (d, $J = 8.4$ Hz), 134.0 (d, $J = 8.4$ Hz), 131.3, 131.1, 130.1, 130.0, 128.7 (d, $J = 8.6$ Hz), 125 (d, $J = 13.2$ Hz), 80.1 (dt, $J = 168.3$, 23.3 Hz).

^{19}F RMN: δ -207 (dt, $^1J_{\text{H-F}} = 47.3$, $J = 7.3$ Hz).

2.5. BIBLIOGRAFIA

- ¹ a) O'Hagan, D. *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 308-319. b) O'Hagan, D.; Al-Maharik, N. *Aldrichimica Acta*, **2011**, 44, 65.
- ² a) Clader, J. W. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1. b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem*, **2004**, 5, 637.
- ³ Donetti, A.; Cereda, E.; Ezhaya, A.; Micheletti, R. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 957.
- ⁴ a) Harper, D. B.; O'Hagan, D.; Murphy, C. D. *Handbook of environmental chemistry* **2003**, 3, 141. b) H. Deng, D. J. O'Hagan, C. Schaffrath, *Nat. Prod. Rep.*, **2004**, 21, 773.
- ⁵ a) Jeschke, P. *ChemBioChem*. **2004**, 5, 570. b) Pesenti, C.; Viani, F. *ChemBioChem*. **2004**, 5, 591.
- ⁶ a) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 317, 1881. b) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. c) Isanbor, C.; O'Hagan, D. J. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 303. d) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, 12, 305. e) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. *ChemBioChem*. **2004**, 5, 637. f) Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 15, 4359.
- ⁷ a) Hu, H.; Xiao, M.; Wang, S. J.; Shen, P. K.; Meng, Y. Z. *Fuel Cells* **2011**, 11, 353. b) Reisinger, J. J.; Hillmyer, M. A. *Prog. Polimer Science* **2002**, 27, 971. c) Subramanian, S.; Park, S. K.; Parkin, S. R.; Podzorov, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 2706. d) Perepelkin, K. E. *Fibre Chem.* **2004**, 36, 43. e) Rolland, J.P.; Hagberg, E. C.; Denison, G. M.; Carter, K. R.; De Simone, J. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5796. f) Ciriminna, R.; Campestrini, S.; Pagliaro, M. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 231. g) Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 235. h) Riess, J. G.; Krafft, M. P. *Biomaterials* **1998**, 19, 1529.
- ⁸ a) Shimizu, M.; Hiyama, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 44, 214. b) Smits, R.; Cadicamo, C. D.; Burger, K.; Koksche, B. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1727. c) Ma, J.-A.; Cahard, D. J. *Fluorine Chem.* **2007**, 128, 975. d) Zhu, J.; Wang, F.; Huang, W.; Zhao, Y.; Ye, W.; Hu, J. *Synlett* **2011**, 899.
- ⁹ Para una revisión; véase: a) Cahard, D.; Xu, X.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecouke, X.; *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 558. b) Ma, J.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1.
- ¹⁰ Konas, D.W.; Coward J. K. *Org. Lett.* **1999**, 1, 2105.
- ¹¹ a) Lal G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215. b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048.
- ¹² a) Poss, A. J.; Shia, G. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4721. b) Manthey, M. K.; Gonzalez-Bello, C.; Abell, C. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 625.
- ¹³ a) Ihara, M.; Kai, T.; Taniguchi, N.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2357. b) Ihara, M.; Taniguchi, N.; Kai, T.; Satoh, K.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 221. c) Ihara, M.; Kawabuchi, T.; Tokunaga, Y.; Fukumoto, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1041.
- ¹⁴ a) Genet, J. P.; Durand, J. O.; Roland, S.; Savignac, M.; Jung, F. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 69. b) Davis, F. A.; Kasu, P. V. N.; Sundarababu, G.; Qi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7546. c) Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 4730.
- ¹⁵ Differding, E.; Duthaler, R. O.; Krieger, A.; Ruegg, G. M.; Schmit, C. *Synlett* **1991**, 395.

- ¹⁶ Enders, D.; Potthoff, M.; Raabe, G.; Runsink, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2362.
- ¹⁷ Davis, F. A.; Kasu, P. V. N.; Sundarababu, G.; Qi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7546.
- ¹⁸ Davis, F. A.; Han, W.; Murphy, C. K. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4730.
- ¹⁹ a) Diferding, E.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 6087. b) Takeuchi, Y.; Satoh, A.; Suzuki, T.; Kameda, A.; Dohrin, M.; Satoh, T.; Koizumi, T.; Kirk, K. L. *Chem. Pharm. Bull.* **1997**, *45*, 1085. c) Takeuchi, Y.; Suzuki, T.; Satoh, A.; Shiragami, T.; Shibata, N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5708. d) Shibata, N.; Liu, Z.; Takeuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2000**, *48*, 1954. e) Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7583. f) Cahard, D.; Audouard, C.; Plaquevent, J.-C.; Roques, N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3699.
- ²⁰ a) Shibata, N.; Suzuki, E.; Takeuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10728. b) Shibata, N.; Suzuki, E.; Asahi, T.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7001.
- ²¹ Armstrong, A.; Hayter, B. R. *Soc. Chem. Commun.* **1998**, 621.
- ²² Lectard, S.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2708.
- ²³ Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359.
- ²⁴ Ibrahim, H.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2004**, 1147.
- ²⁵ β -Cetoesteres: a) Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamas, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14530. Oxindoles: b) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10164. β -Cetofosfonatos: c) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Shimura, Y.; Shimizu, T.; Umebayashi, N.; Tamura, T.; Sasamoto, N.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1447. d) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Takano, H.; Shimura, Y.; Tsuchiya, Y.; Moriya, K.-i.; Goto, T.; Sodeoka, M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 7168.
- ²⁶ Shibata, N.; Kohno, J.; Takai, K.; Ishimaru, T.; Nakamura, S.; Toru, T.; Kanemasa, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, 4204.
- ²⁷ a) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1007. b) Nie, J.; Zhu, H.-W.; Cui, H.-F.; Hua, M.-Q.; Ma, J.-A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3053. c) Shibata, N.; Ishimura, T.; Nagai, T.; Kohno, J.; Toru, T. *Synlett* **2004**, 1703.
- ²⁸ Bernardi, L.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2005**, 1324.
- ²⁹ Suzuki, T.; Hamashima, Y.; Sodeoka, M.; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 5435.
- ³⁰ Para una revisión, véase: Valeró, G.; Companyo, X.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 2018.
- ³¹ Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjoersgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703.
- ³² Beeson, T.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826.
- ³³ Para una revisión, véase: Hollingworth, C.; Gouverneur, V. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2929.
- ³⁴ Para una revisión, véase: a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis*, **2002**, *17*, 2561. DAST: b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 215. c) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F.; Cheng, H. J. *Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048. Deoxofluor: d) Middleton, W. J.; Bingham, E. M. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2883.
- ³⁵ Arai, S.; Oku, M.; Ishida, T.; Shioiri, T. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, *40*, 6785.
- ³⁶ Belanger, E.; Cantin, K.; Messe, O.; Tremblay, M.; Paquin, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1034.

- ³⁷ Nakamura, M.; Hajra, A.; Endo, K.; Nakamura, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7248.
- ³⁸ Mohr, J. T.; Nishimita, T.; Behenna, D. C.; Stolz, B. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11348.
- ³⁹ Baur, M. A.; Riahi, A.; Henin, F.; Muzart, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 2755.
- ⁴⁰ Para una revisión, véase: Nie, J.; Guo, H. C.; Cahard, D.; MA, J. A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455.
- ⁴¹ a) Gerus, I. I.; Kolomeitsev, A. A.; Kolycheva, M. I.; Kukhar, V. P. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 31. b) Zhang, M.-R.; Ogawa, M.; Furutsuka, K.; Yoshida, Y.; Suzuki, K. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1879.
- ⁴² Zhang, W.; Zhu, L.; Hu, J. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 10569.
- ⁴³ Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 557.
- ⁴⁴ Farnham, W. B. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1640.
- ⁴⁵ Para una revisión, véase: Prakash, G. K. S.; Hu, J. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 921.
- ⁴⁶ a) Adición a aldiminas: Li, Y.; Ni, C.; Liu, J.; Zhang, L.; Zheng, J.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1693. b) Adición a cetiminas: Li, Y.; Hu, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11443.
- ⁴⁷ Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973.
- ⁴⁸ Liu, W. B.; Zheng, S. C.; He, H.; Zhao, X. M.; Dai, L. X.; You, S. L. *Chem. Commun.* **2009**, 6604.
- ⁴⁹ Furukawa, T.; Shibata, N.; Mizuta, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051.
- ⁵⁰ Alba, A. -N.; Compayó, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035.
- ⁵¹ Ullah, F.; Zhao, G. -L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziedzic, P.; Ibrahem, I.; Hammar, P.; Sun, J.; Córdova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10013.
- ⁵² Furukawa, T.; Kawazoe, J.; Zhang, W.; Nishimine, T.; Tokunaga, E.; Matsumoto, T.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 9684.
- ⁵³ a) Pan, Y.; Zhao, Y.; Ma, T.; Yang, Y.; Liu, H.; Jiang, Z.; Tan, C. -H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 779. b) Cui, H.-F.; Li, P.; Wang, X.-W.; Zhu, S.-Z.; Zhao, G. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 120.
- ⁵⁴ a) C. Ni, J. Hu, *Synlett* **2011**, 770. b) T. Murano, Y. Yuasa, S. Muroyama, T. Yokomatsu, S. Shibuya, *Tetrahedron*. **2003**, *59*, 9059.
- ⁵⁵ García Ruano, J. L.; Carreño, M. C.; Toledo, M. A.; Aguirre, J. M.; Aranda, M. T.; Fisher, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2736.
- ⁵⁶ García Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 6142.
- ⁵⁷ Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A.; Parra, A.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2012**, *17*, 5314.
- ⁵⁸ Resultados no publicados.
- ⁵⁹ García Ruano, J. L.; Aranda, M. T.; Puente, M. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10099.
- ⁶⁰ Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733.
- ⁶¹ Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961.
- ⁶² Claridge, T. D. W.; Davies, S. G.; Lee, J. A.; Nicholson, R. L.; Roberts, P. M.; Russell, A. J.; Smith, A. D.; Toms, S. M. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5437.
- ⁶³ García Ruano, J. L.; Schöpping, C.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 8968.

- ⁶⁴ Bonaparte, A. C.; Betush, M. P.; Panseri, B. M.; Mastarone, D. J.; Murphy, R. K.; Murphree, S. S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1447.
- ⁶⁵ Nájera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *55*, 10547.
- ⁶⁶ Las coordenadas atómicas para la estructura de difracción de rayos-X de **3e** han sido depositadas en el centro cristalográfico de Cambridge (numero de depósito CCDC-856971)
- ⁶⁷ Arroyo, Y.; Meana, A.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García Ruano, J. L. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 9874.
- ⁶⁸ D. D. Perrin, D. R. Perrin. *Purification of Laboratory Chemicals*, Pergamon Press: Oxford, 1989.
- ⁶⁹ J. Suffert. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 509.
- ⁷⁰ Solladiè, G.; Hutt, J.; Girardin, A. *Synthesis* **1987**, 173.
- ⁷¹ Mauleon, P.; Nuñez, A. A.; Alonso, I.; Carretero, J.C.; *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 1511.
- ⁷² Battace, A.; Zair, T.; Doucet, H.; Santelli, M. *Synthesis*, **2006**, *20*, 3495.
- ⁷³ Huang, X.; Duan, D.; Zheng, W. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1958.
- ⁷⁴ Balasubramanian, M.; Baliah, V. *J. Chem. Soc.* **1954**, 1844.
- ⁷⁵ Harmata, M.; Rayadil, K.; Espejo, V. R.; Barros, C. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3214.
- ⁷⁶ Wnuk, S. F.; Garcia, P. I.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2047.
- ⁷⁷ Benati, L.; Capella, L.; Montevicchi, P. C.; Spagnolo, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1995**, *8*, 1035.
- ⁷⁸ Michrowska, A.; Bieniek, M.; Kim, M.; Klajn, R.; Grela, K. *Tetrahedron*, **2003**, 4525.
- ⁷⁹ Masllorens, J.; Moreno-Mañas, M.; Pla-Quintana, A.; Roylans, A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1559.
- ⁸⁰ Gil-Moltó, J.; Karlstrom, S.; Najera, C. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 12168.
- ⁸¹ Parrish, J. P.; Jung, Y. C.; Shin, S.; Jung, K. W. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 7127.
- ⁸² Braun, M.; Mrob, S.; Schwarz, J. *Synthesis*, **1998**, *1*, 83.

CAPÍTULO 3

Adición radicalica conjugada a (S)-1-metiliden-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]alcan-2-onas y a (S)-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas

3.1. ANTECEDENTES

3.1.1. INTRODUCCIÓN

En el capítulo anterior y en el capítulo 3, se ha puesto de manifiesto la eficiencia del grupo sulfinilo para controlar la estereoselectividad de reacciones que tienen lugar en posiciones remotas. Así, se han comentado los estudios llevados a cabo por nosotros y otros autores en los que el grupo sulfinilo actúa como inductor quiral en el resto electrófilo en procesos de inducción 1,4 y 1,5. En ellos, la presencia de un ácido de Lewis, como el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, juega un papel determinante en el control de la diastereoselectividad, debido a la formación de especies intermedias queladas estables entre el metal y los oxígenos sulfinílico y carbonílico del sustrato, que producen una fuerte discriminación facial frente a la entrada del nucleófilo.

Por otra parte, también se han comentado, en la introducción del capítulo 1 (ver pag. 15), las ventajas que presentan los procesos radicalicos frente a las transformaciones iónicas clásicas. Aunque de los primeros estudios sobre aplicaciones sintéticas de los radicales libres se obtuvieron conclusiones poco favorables acerca de su utilización (difícil control de su reactividad y estereoselectividad en las condiciones requeridas para su generación y reacción), la situación ha cambiado en la actualidad y las reacciones radicalicas, a pesar de estar menos desarrolladas, pueden controlarse fácilmente y están involucradas en procesos altamente estereoselectivos.

Fruto de este menor desarrollo es el significativo contraste entre la atención suscitada por el grupo sulfinilo como auxiliar quiral remoto en reacciones polares¹ y las reacciones radicalicas análogas, que se han mantenido sin explorar. Así pues, con el fin de ampliar el alcance de la inducción asimétrica remota mediada por sulfóxidos, decidimos estudiar por primera vez las reacciones radicalicas de adición conjugada intermolecular controladas por un grupo sulfinilo situado en posición remota.

En cuanto a los antecedentes de estas reacciones, nos centraremos en los relativos a procesos radicalicos estereoselectivos de adición conjugada intermolecular a dobles

¹ Para una revisión, véase: a) Fernandez, I.; Nouredine, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. b) Garcia Ruano, J. L.; Aleman, J.; Cid, M. B.; Fernandez-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Martin, R.; Martín Castro A. M. en *Organosulfur Chemistry in Asymmetry Synthesis*. Toru. T.; Bolm, C. (Eds) Wiley-VCH: Weinheim. **2008**, p. 55.

enlaces,² que dividiremos en tres grupos: a) adiciones conjugadas a compuestos carbonílicos (aldehídos, cetonas y derivados de ácidos carboxílicos) α,β -insaturados; b) reacciones de adición radicalica conjugada con captación polar; y c) adiciones a dobles enlaces en los que el grupo sulfinilo homoquiral actúa como elemento de estereocontrol (adiciones a vinil sulfóxidos).

3.1.2. ADICIONES RADICÁLICAS INTERMOLECULARES CONJUGADAS A CARBONILOS α,β -INSATURADOS

En procesos intermoleculares, son los radicales nucleófilos (como los alquílicos) los adecuados para dar fácilmente adiciones 1,4 sobre compuestos carbonílicos y derivados de ácidos carboxílicos α,β -insaturados (aldehídos, cetonas, ésteres, amidas, etc), dado que el carácter atractor del grupo C=O disminuye la densidad electrónica del carbono β , el centro aceptor de radicales. En estas adiciones, cabe la posibilidad de generar hasta dos nuevos centros quirales estereoselectivamente (Esquema 3.1). El primero (si $R^1 \neq H$) se generaría en la posición β respecto al carbonilo, con formación de un enlace C-C y de un radical en posición α al carbonilo (radical enoilo) que, de acuerdo con sus formas resonantes, se puede considerar como un radical centrado en el carbono ó como un radical centrado en el oxígeno. La captación en el carbono del radical formado³ con un radical R^4 (Esquema 3.1), cuya naturaleza dependerá de los reactivos o aditivos [H (proveniente de Bu_3SnH , disolvente, etc.) X (aportado por la fuente radicalica RX^4) alilo (en presencia de $alilBu_3Sn$ u otras fuentes de alilo), o con otros mediadores (TEMPO,⁵ PTOC-OMe⁶ = carbonato de Barton, etc)], puede generar un segundo centro estereogénico, también vía radicalica. Sin embargo, las condiciones de la reacción y los reactivos utilizados en las etapas de iniciación y propagación, pueden alterar este comportamiento en la etapa de captación, como se verá más adelante dentro de este capítulo.

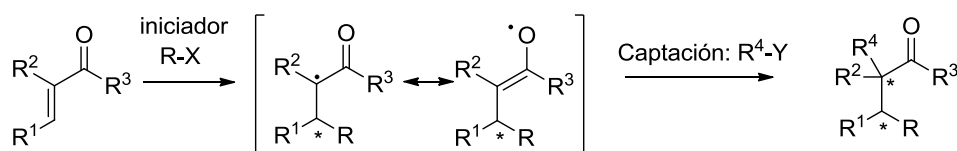
² Para una revisión, véase: Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10377.

³ Para revisiones, véase: a) Darmecy, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 71. b) Schaffner, A.-P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291.

⁴ Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, 40, 3865.

⁵ Pouliot, M.; Renaud, P.; Schenk, K.; Studer, A.; Vogler, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 6037.

⁶ Ollivier, C.; Renaud, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, 39, 925.



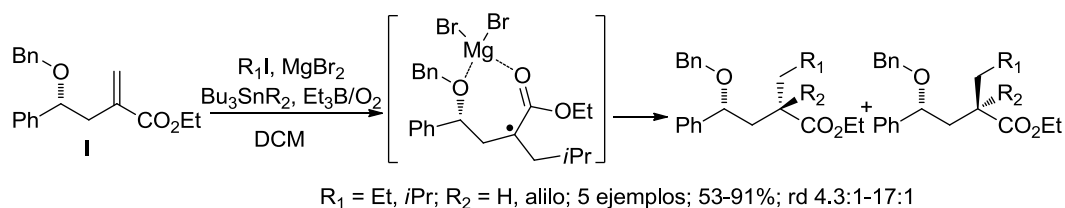
Esquema 3.1

En estas reacciones de adición radicalica a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, al igual que en las iónicas, suele ser necesaria la catálisis de un ácido de Lewis. Generalmente, la presencia de dos centros básicos de anclaje en el sustrato, que forman un quelato con el centro metálico del catalizador, fijando así su conformación, resulta imprescindible para conseguir tanto la activación del sustrato como el aumento de la estereoselectividad. La presentación de los precedentes la realizaremos en base a las distintas formas existentes para inducir quiralidad, que puede proceder de centros estereogénicos presentes en el propio sustrato, de la presencia de un auxiliar quiral introducido con ese fin, o del uso de un catalizador quiral (habitualmente ácidos de Lewis formados por un metal coordinado a un ligando quiral).

3.1.2.1. Adiciones controladas por el sustrato

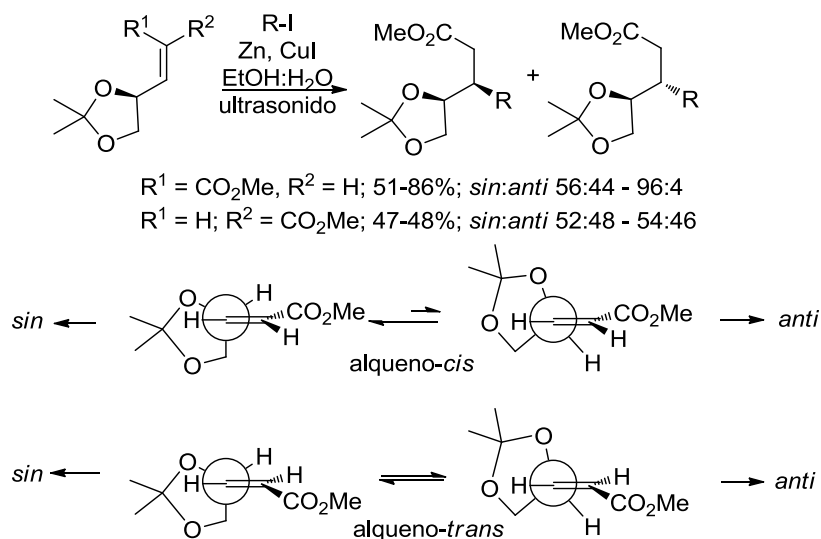
Un ejemplo de inducción 1,3 partiendo de un aceptor radicalico quiral en el que se genera un único nuevo centro estereogénico en posición α al carbonilo se indica en el esquema 3.2. Se trata de la adición radicalica conjugada de radicales alquilo al ester α,β -insaturado **1**, sin sustituyentes en posición β , seguida de reducción o alilación en presencia del correspondiente reactivo de tributil estaño. Supone un proceso de inducción 1,3 controlado por quelación, en el que la coordinación del ac. de Lewis (MgBr_2) a los dos átomos de oxígeno de la molécula genera un intermedio cíclico que determina la selectividad, favoreciendo la entrada del hidruro o del alilo por la cara superior.^{7a,b} En este tipo de sustratos, el tamaño del radical introducido influye significativamente en la diastereoselectividad, llegando incluso a invertirla.^{7c}

⁷ a) Nagano, H.; Toi, S.; Matsuda, M.; Hirasawa, T.; Hirasawa, S.; Yajima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2525. b) Nagano, H.; Hirasawa, T.; Yajima, T. *Synlett* **2000**, 1073. c) Hayen, A.; Koch, R.; Metzger, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 2758.



Esquema 3.2

Un ejemplo de inducción 1,2 ha sido reportado por Pérez Sestelo y Sarandeses⁸ en reacciones de adición radicalica a sistemas carbonílicos insaturados quirales. Las reacciones se llevan a cabo en medio acuoso con yoduros de alquilo como fuente radicalica y utilizando Zn(Cu) como iniciador por transferencia de un electron (SET) con la ayuda de irradiación con ultrasonidos (metodología de Luche). Se obtienen los aductos *syn* como mayoritarios, si bien tanto la reactividad como la diastereoselectividad son mucho menores en el isómero *E*, lo que se atribuye a la baja tensión 1,3-alílica en este alqueno, que favorece su cambio conformacional disminuyendo la estereoselectividad facial (Esquema 3.3).



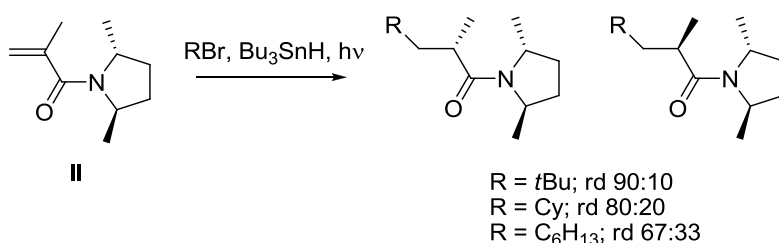
Esquema 3.3

3.1.2.2. Auxiliares quirales

⁸ Suárez, R. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4179.

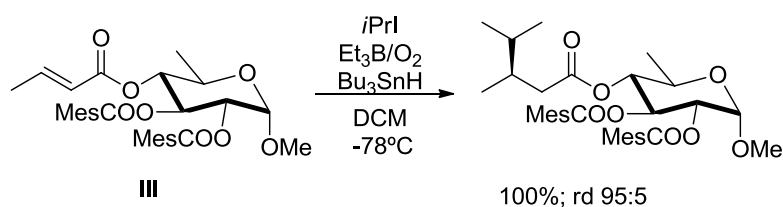
En los últimos años el uso de auxiliares quirales en reacciones radicalicas ha experimentado un importante desarrollo, siendo actualmente una de las herramientas más utilizadas para llevar a cabo adiciones conjugadas estereoselectivas.^{2,9}

Giese y col. describen la adición conjugada de radicales alquilo a la metacrilamida **II**, que implica una abstracción diastereoselectiva de radical hidrógeno para crear el centro quiral en α al carbonilo. La selectividad de la captura radicalica mejora al aumentar el volumen estérico del radical adicionado, lo que se ha explicado como consecuencia de la rotación restringida en torno al enlace amídico (esquema 3.4).¹⁰



Esquema 3.4

La adición de *isopropilo* sobre el crotonato **III** (doble enlace monosustituido en posición β) portador de un 6-desoxiglucoderivado como auxiliar quiral, en las condiciones habituales de generación y propagación radicalica a baja temperatura (Et₃B/O₂ e hidruro de tributilestaño) conduce al correspondiente aducto con excelentes resultados (esquema 3.5).¹¹



Esquema 3.5

⁹ *Stereoselective Radical Reactions*, M. Sibi, T. R. Ternes. En *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera (Ed.), WILEY-VCH Weinheim, 2000, pag. 507.

¹⁰ Giese, B.; Hoffmann, U.; Roth, M.; Veit, A.; Wyss, C.; Zehnder, M.; Zipse, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 2445.

¹¹ Munakata, R.; Totani, K.; Takao, K.; Tadano, K. *Synlett* **2000**, 979.

Como hemos comentado, la presencia en el sustrato de dos centros de anclaje en los que se produce la quelación con un ácido de Lewis, activa el sistema α,β -insaturado (especialmente si se trata de derivados de ácidos carboxílicos, sobre todo amidas) y, además, fija conformacionalmente el sustrato para aumentar la diastereoselectividad del proceso. Así pues, es habitual encontrar en la bibliografía adiciones radicálicas muy eficientes, tanto en reactividad como en diastereoselectividad, a sistemas conjugados de oxazolidinonas²⁹ con grupos voluminosos en el resto heterocíclico, que actúan como auxiliares quirales, ya que la formación del quelato con un ácido de Lewis bidentado hace que el sustituyente de la oxazolidinona se sitúe bloqueando una de las caras por las que puede adicionarse el radical, condicionando por tanto la estereoselectividad y generando altos excesos diastereoisoméricos. En estos procesos se generarán centros quirales en posiciones α y/o β respecto al carbonilo, en función de la sustitución del doble enlace y de la especie que capta ($H\cdot$ ó alilo) el radical generado en la adición.

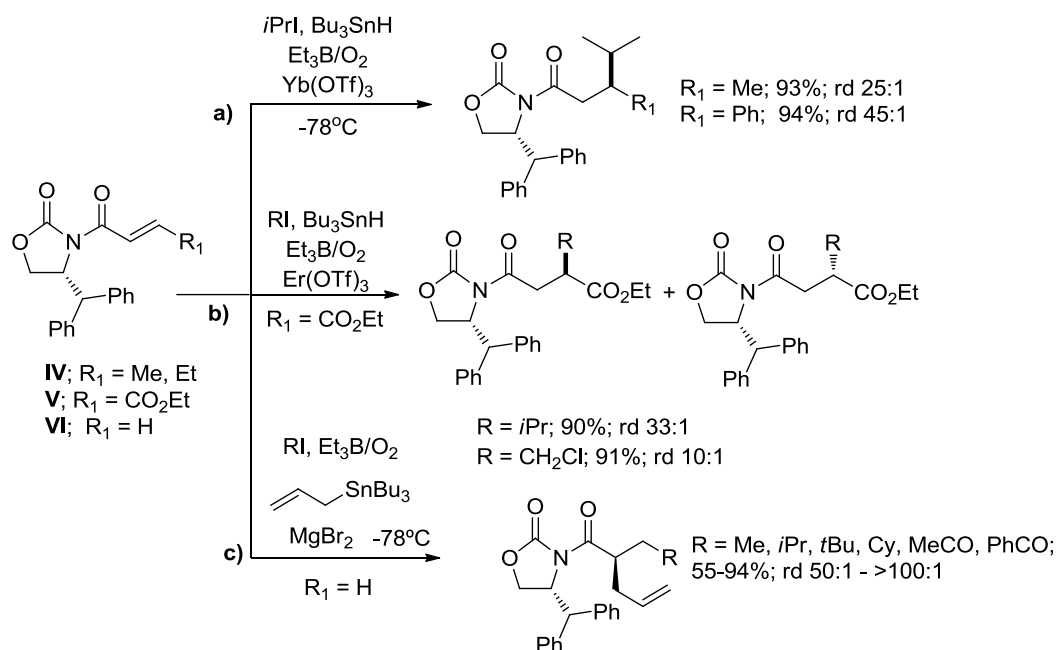
Sibi y col. han obtenido excelentes resultados con este tipo de auxiliares quirales (esquema 3.6), siendo los mejores los obtenidos para la adición radicálica de *isopropilo* a la oxazolidinona **IV** (sustituida en posición β), usando trietilboro e hidruro de tributil estaño como sistema de iniciación-propagación, y $Yb(OTf)_3$ como ácido de Lewis. La estereoselectividad mejora al aumentar el volumen estérico del sustituyente del doble enlace (reacción a, esquema 3.6).¹² En cambio, en la adición 1,4 de los radicales *isopropilo* y *clorometilo* con los derivados de fumarato **V**, el $Er(OTf)_3$ es el ácido de Lewis que proporciona mejores rendimientos, diastereoselectividades y regioselectividades.¹³ En este caso, la coordinación del ac. de Lewis a los oxígenos carbonílicos de la imida, además de dirigir la entrada del radical por la cara menos impedida, como en el caso anterior, activa el sustrato dirigiendo la entrada del radical en posición β al carbonilo de la imida (reacción b, esquema 3.6).

Por otra parte, los mismos autores¹⁴ han llevado a cabo la adición conjugada de radicales primarios, secundarios y terciarios sobre la oxazolidinona **VI** (no sustituida en posición β), seguida de alilación con aliltributilestaño del aducto radicálico. En este caso la captura con estannanos transcurre con muy buen rendimiento y diastereoselectividad (reacción c, esquema 3.6).

¹² Sibi. M.; Jasperse, C. P.; Ji, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779.

¹³ Sibi. M.; Ji, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 274.

¹⁴ Sibi. M.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090.



Esquema 3.6

3.1.2.3. Catálisis quiral

Las adiciones radicalicas enantioselectivas a compuestos α,β -insaturados han recibido mucha atención en los últimos años.^{2,15} Se ha comprobado la eficacia de los sistemas catalíticos de tipo ácido de Lewis con ligandos bidentados quirales así como la importancia de disponer de sustratos con dos puntos de anclaje (que actúan como bases de Lewis), como los representados en la figura 3.1,¹⁶ para conseguir buenos resultados.

¹⁵ Para una revisión, véase: a) Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 263, 107. b) Bar, G.; Parsons, A.F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, 32, 251.

¹⁶ Oxazolidinonas (**VII**), ver: a) Sibi, M.; Ji, J.; Wu, J. H.; Gurtler, S.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 9200. b) Sibi, M.; Ji, J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3800. c) Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 11029. d) Sibi, M. P.; Chen, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9472. e) Sibi, M. P.; Zimmerman, J.; Rheault, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 4521. Imidas (**VIII**), ver: f) Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2390. Pirazoles (**IX**), ver: g) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5955. Pirazolidinonas (**X**), véase: h) Sibi, M. P.; Pragabaran, N. *Synlett*, **2004**, 2421. Naftosultamas (**XI**): i) Sibi, M. P.; Sausker, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 984. α -Hidroxi enonas (**XII**), ver: j) Lee, S.; Lim, C. J.; Kim, S.; Subramaniam, R.; Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4311. 2-Piridil enonas (**XIII**), ver: k) Yang, Y. -H.; Sibi, M. P. *Synlett*, **2008**, 83. α -Fenilsulfonil enonas (**XIV**), ver: l) Lee, J. Y.; Kim, S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 4947.

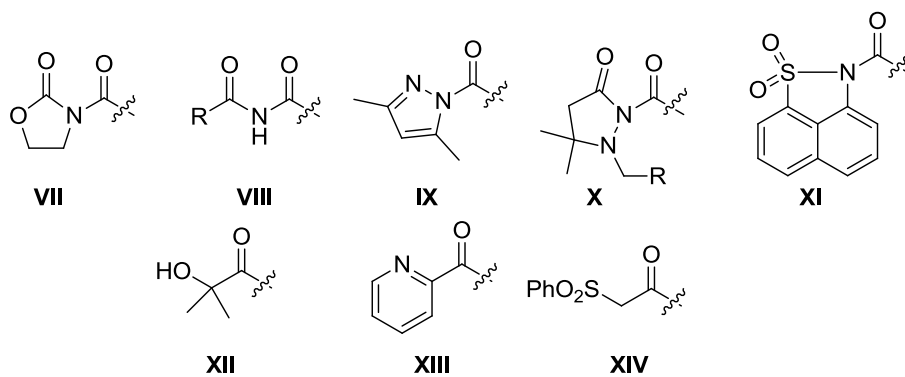
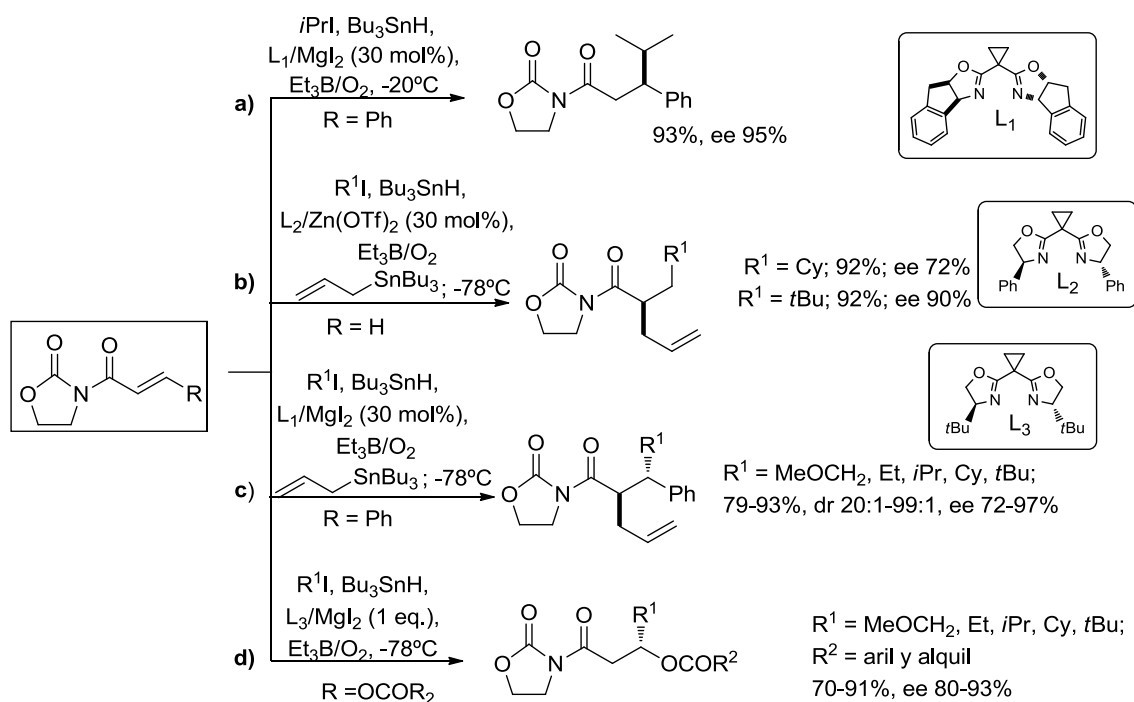


Figura 3.1

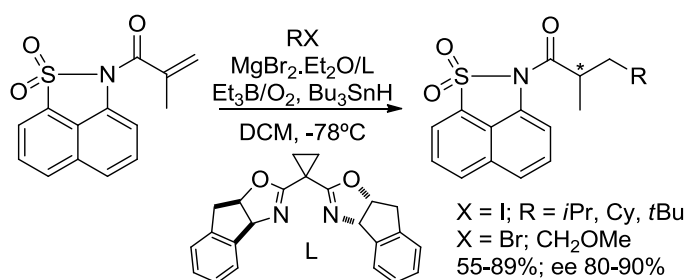
a. Adiciones a amidas y ésteres aquirales.

Resulta de particular interés el desarrollo experimentado por las adiciones conjugadas sobre oxazolidinonas aquirales en presencia de cantidades catalíticas de ácidos de Lewis quirales con ligandos de bisoxazolina, en presencia de $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ como iniciador radicalico. Así, Sibi^{16a,b} describe la adición de *isopropilo* a derivados de cinámico, en presencia de hidruro de tribultilestaño y MgI_2 , con un exceso enantiomérico del 95% (reacción a, esquema 3.7). Por otra parte, la adición de radicales ciclohexilo y *terc*-butilo seguida de alilación, sobre sistemas conjugados no sustituidos en posición β , genera un centro quiral en α al carbonilo, obteniéndose un buen exceso enantiomérico que aumenta a medida que lo hace el volumen estérico del radical previamente introducido en posición β (reacción b, esquema 3.7).^{16c} De la misma manera, de nuevo Sibi,^{16d} mediante una reacción radicalica tándem en la que se produce la adición seguida de la captura del radical formado, genera dos centros estereogénicos contiguos con excelentes excesos, tanto diastereoméricos como enantioméricos, en presencia de cantidades subestequiométricas de MgBr_2 (30 mol %) y del ligando de bisoxazolina (reacción c, esquema 3.7). También se han descrito adiciones radicalicas a β -aciloxi acrilatos, para dar los correspondientes aductos con buenos excesos enantioméricos, aunque, en este caso, es necesario emplear cantidades equimoleculares del catalizador (reacción d, esquema 3.7).^{16e}



Esquema 3.7

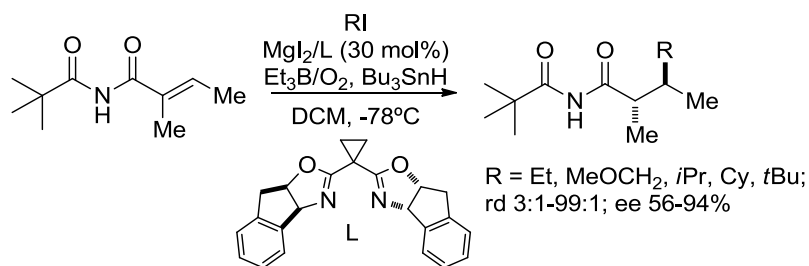
También Sibi ha usado otros sustratos en este tipo de procesos enantioselectivos. Así, en el estudio de los sistemas α,β -insaturados α -sustituidos derivados de la 1,8-naftosultama, representados en el esquema 3.8, se lleva cabo una transferencia enantioselectiva de hidrógeno, cuando la adición radicalica se realiza con Et_3B y Bu_3SnH en presencia de cantidades catalíticas de un ácido de Lewis quiral.¹⁶ⁱ



Esquema 3.8

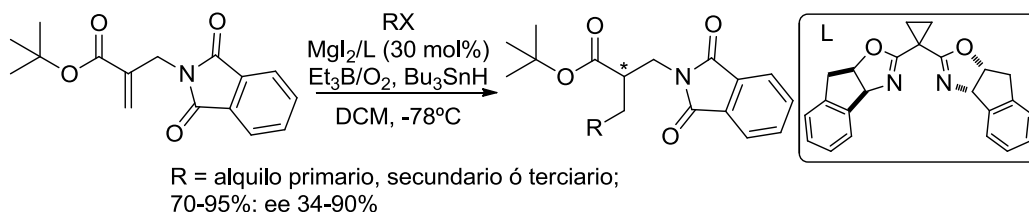
Con un sistema catalítico similar (esquema 3.9), el mismo grupo de investigación^{16f} describe por primera vez un proceso de adición-reducción a un sustrato α,β -disustituido,

en el que se controla la estereoquímica absoluta y relativa de los dos centros estereogénicos formados.



Esquema 3.9

Existen en la literatura ejemplos de adiciones conjugadas enantioselectivas a esteres α,β -insaturados. En el esquema 3.10,¹⁷ se representa un proceso de adición radicalica a un acrilato α -sustituido que concluye con una transferencia de hidrógeno enantioselectiva desde el hidruro de tributil estaño al radical formado en posición α al carbonilo. Las buenas enantioselectividades obtenidas en algunos casos, se deben a la formación de un quelato de 8 miembros por coordinación del metal con los dos centros de anclaje presentes en la molécula (esquema 3.10).



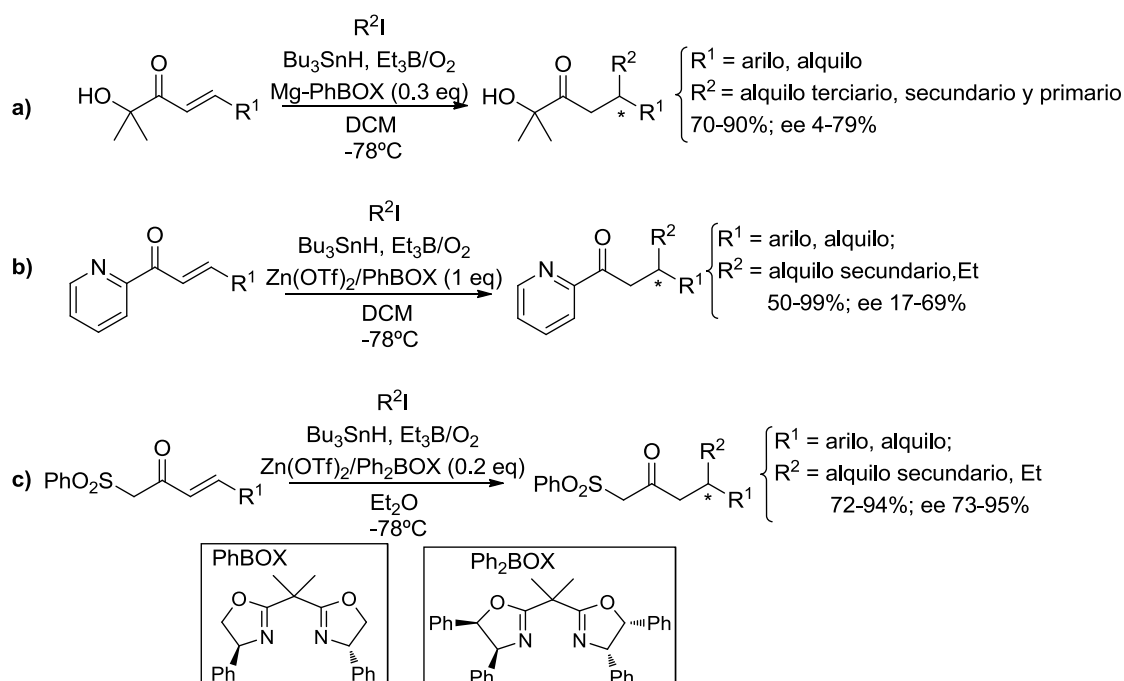
Esquema 3.10

b. Adiciones a enonas aquirales.

En una gran parte de los casos anteriores (adiciones a amidas) los procesos de adición conjugada enantioselectiva transcurren mediante una coordinación 1,5 con el centro metálico, con formación de un quelato de seis miembros entre el ácido de Lewis y el sustrato. Sin embargo, en las adiciones a enonas, el proceso de adición conjugada tiene lugar generalmente a través de una coordinación 1,4. Así, Sibi y col.^{16j} describen las

¹⁷ Sibi, M. P.; Patil, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1235.

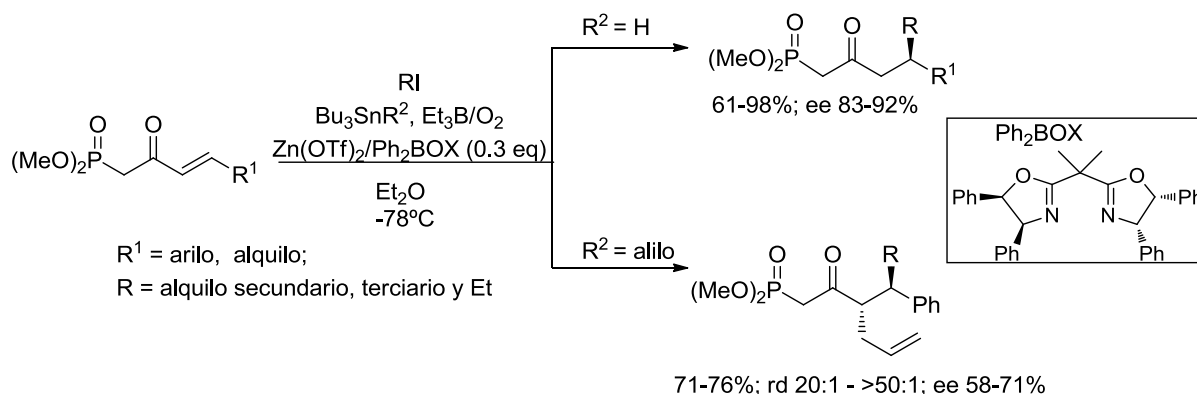
α -hidroxienonas como sustratos bidentados susceptibles de coordinación con el complejo quiral Mg-PhBOX en adiciones radicalicas conjugadas de radicales alquílicos. Los aductos se forman con buenos rendimientos y excesos enantioméricos de bajos a buenos (reacción a, esquema 3.11). En la adición a 2-piridil enonas, que transcurre también a través de una coordinación 1,4, se obtienen buenos rendimientos, si bien las enantioselectividades obtenidas son solo moderadas (reacción b, esquema 3.11).^{16k} Por otra parte, Kim y col.^{16l} llevan a cabo la adición de radicales secundarios, terciarios y de etilo a α -fenilsulfonil enonas, en las que el quelato formado con el complejo de zinc bisoxazolina es de seis miembros, con enantioselectividades que van de moderadas a muy buenas (reacción c, esquema 3.11), y con una carga de catalizador menor que en los casos anteriores.



Esquema 3.11

Dentro de este grupo cabe destacar las adiciones radicalicas a α -fosforil enonas, en las que se produce la captación de H ó alilo en α al carbonilo, en presencia de hidruro de tributil estaño ó alil tributil estaño respectivamente, en una reacción tándem que

transcurre con excelente diastereoselectividad, aunque la enantioselectividad sea solo moderada en algunos casos (esquema 3.12).¹⁸



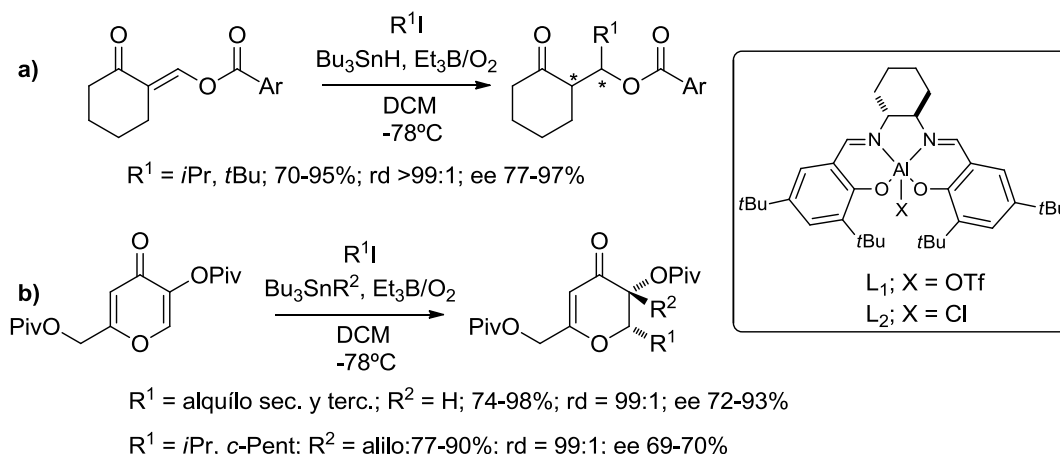
Esquema 3.12

Aunque para conseguir buena estereoselectividad suele ser necesaria la formación de quelatos rígidos por coordinación del complejo metálico quiral a dos centros de anclaje del sustrato, también se han desarrollado metodologías de adición radicalica conjugada estereoselectiva a enonas cíclicas, que presentan el carbonilo como único punto de anclaje para el ácido de Lewis. En la reacción del esquema 3.13,¹⁹ la adición radicalica a enonas cíclicas conduce a los correspondientes aldoles cíclicos con excelentes rendimientos, diastereoselectividades y enantioselectividades. Se trata de un proceso de adición radicalica enantioselectiva al doble enlace, seguida de una transferencia de hidrogeno diastereoselectiva (controlada por el estereocentro en β) a la especie radicalica intermedia, formándose así dos centros estereogénicos en la misma operación. En la reacción con acil pironas, la adición al doble enlace se acopla tanto a una transferencia de hidrogeno como a una alilación del radical generado en α al carbonilo, con buenos resultados estereoquímicos (reacción b, esquema 3.13).²⁰

¹⁸ Lee, S.; Kim, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4255.

¹⁹ Sibi, M. P.; Nad, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9231.

²⁰ Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13346.

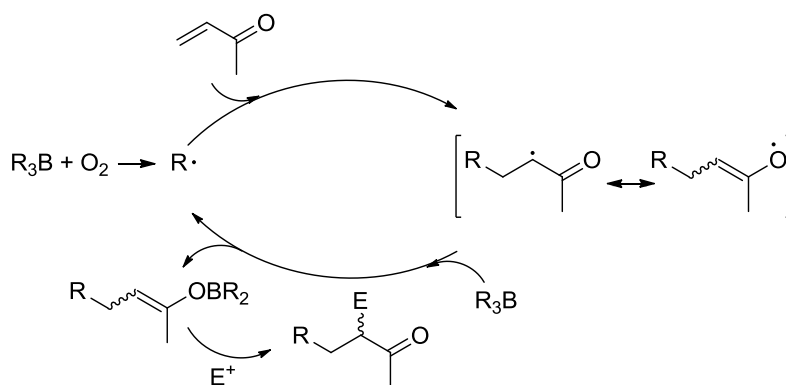


Esquema 3.13

3.1.3. REACCIONES DE ADICIÓN RADICALICA CONJUGADA-CAPTACIÓN POLAR

Las adiciones radicalicas conjugadas a enonas son muy dependientes de las condiciones de reacción. Hasta el momento hemos visto que, en presencia de un propagador de cadena (generalmente Bu_3SnH ó $Bu_3SnAlil$), se observan procesos de adición radicalica al doble enlace de la cetona α,β -insaturada coordinada al ácido de Lewis (ya sea formando un quelato con un centro básico próximo o solamente por el $C=O$), y la posterior captura del radical generado en posición α al carbonilo, generalmente con un hidrogeno o un alilo, dependiendo del propagador que se utilice. Sin embargo, en ausencia de éste, será el trietilboro el que actuará, además de como iniciador radicalico, como propagador de la cadena, atrapando el radical en α al carbonilo (radical enoilo) y formando un enolato de boro,^{3a,21} lo que va a impedir otras posibles capturas del dicho radical intermedio (Esquema 3.14).

²¹ a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Ramakrishna, R. N.; Srinivasa, R. *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 2583. b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 403. c) Beraud, V.; Gnanou, Y.; Walton, J. C.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1195.



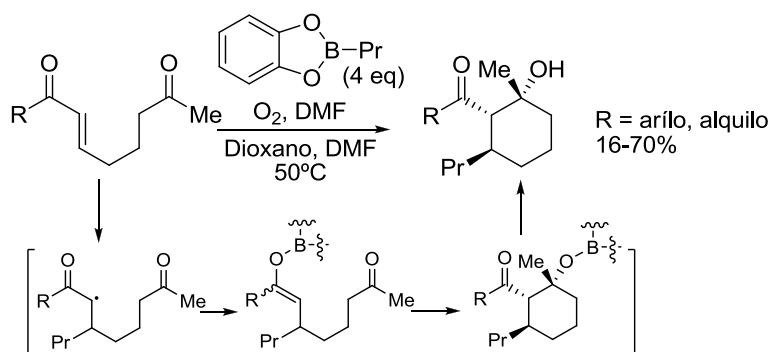
Esquema 3.14

La formación del intermedio polar no ocurre habitualmente en las adiciones radicalícas conjugadas a esteres o amidas, en las que incluso es posible la captura del radical generado en α al carbonilo en ausencia de un propagador de cadena adicional²² (hidruros de estaño o silicio).

Este cambio de mecanismo puede resultar sintéticamente útil, existiendo ejemplos en la literatura de adiciones radicalícas conjugadas a enonas, en presencia de organoboranos u otros organometales como los R_2Zn , que transcurren a través de un mecanismo radical-polar²³ de este tipo. Así, Renaud y col.^{23d} describen una reacción tándem sobre dicetonas α,β -monoinsaturadas, que implica una adición radicalíca conjugada seguida de una aldólica intramolecular, para dar las correspondientes β -hidroxicetonas cíclicas con una diastereoselectividad total y rendimientos variables (esquema 3.15).

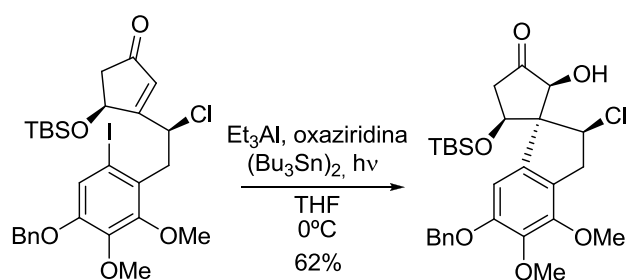
²² Miyabe, H.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618.

²³ a) Liu, J.-Y.; Jang, Y. -J.; Lin, W. -W.; Liu, J. -T.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4030. b) Zimmerman, J. R.; Manpadi, M.; Spatney, R.; Baker, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8076. c) Ollivier, C.; Renaud, P.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1468. d) Beauseigneur, A.; Ericsson, C.; Renaud, P.; Schenk, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3778. e) Li, F.; Tartakoff, S. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9082. f) Huddleston, R. R.; Cauble, D. F.; Krische, M. J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 11. g) Maury, J.; Feray, L.; Perfetti, P.; Bertrand, M.P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3590. h) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuyne, N.; Siri, D.; Bertrand, M.P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 77.



Esquema 3.15

En este tipo de reacciones con mecanismo radical-polar se incluye también la representada en el esquema 3.16, que consiste en la adición radicalica conjugada del radical arílico (generado fotoquímicamente), seguida de oxidación del enolato (formado en presencia de trietilaluminio) con oxaziridina. Se obtiene así diastereoselectivamente la α -hidroxicetona correspondiente con buen rendimiento (esquema 3.16).^{23e}



Esquema 3.16

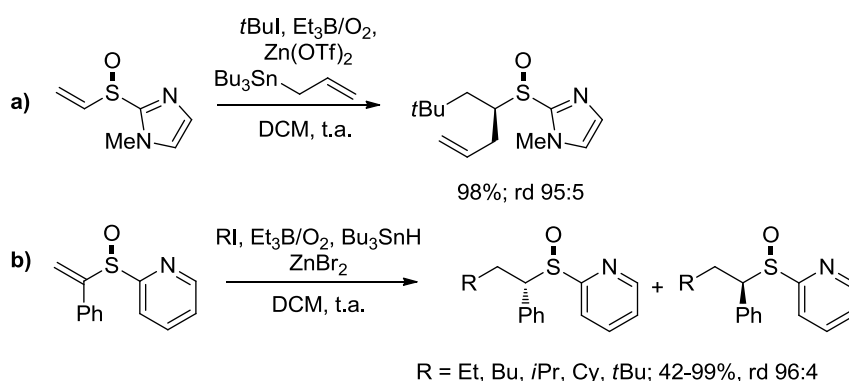
3.1.4. ADICIONES CONJUGADAS INTERMOLECULARES A VINIL SULFÓXIDOS

Los vinil sulfóxidos han sido utilizados como aceptores de una gran variedad de radicales nucleófilos.^{1b,2,24} En estas reacciones, en las que el grupo sulfinilo ópticamente puro actúa como inductor quiral tanto en posición α como β , se suelen también emplear ácidos de Lewis que actúan como catalizadores por asociación con el oxígeno sulfinílico, de igual manera que sucede en procesos iónicos. Para lograr procesos estereoselectivos, estas adiciones suelen contar con la presencia de una base de Lewis adicional (Py,

²⁴ Nenajdenko, V. G.; Krasovskiy, A. L.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 12481

imidazol, carbonilo, etc), que actúa como segundo punto de anclaje en la formación de un quelato que fija la conformación del sustrato.

Así, se ha descrito la hidrogenación y alilación diastereoselectiva del radical α -(heteroarilsulfinil)alquílico generado en la adición de radicales alquílicos a los correspondientes vinil heteroaril sulfóxidos. En el esquema 3.17,²⁵ se observa que tanto la alilación, llevada a cabo en presencia $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (reacción a), como la hidrogenación en presencia de ZnBr_2 (reacción b) conducen a los correspondientes sulfóxidos con excelente diastereoselectividad. En ambos casos, la coordinación de zinc tanto al oxígeno sulfinílico como al heteroátomo arílico va a controlar la diastereoselectividad. Hay que destacar que en la reacción de adición-hidrogenación (reacción b) se introducen tanto radicales etilo como alquílicos secundarios y terciarios.



Esquema 3.17

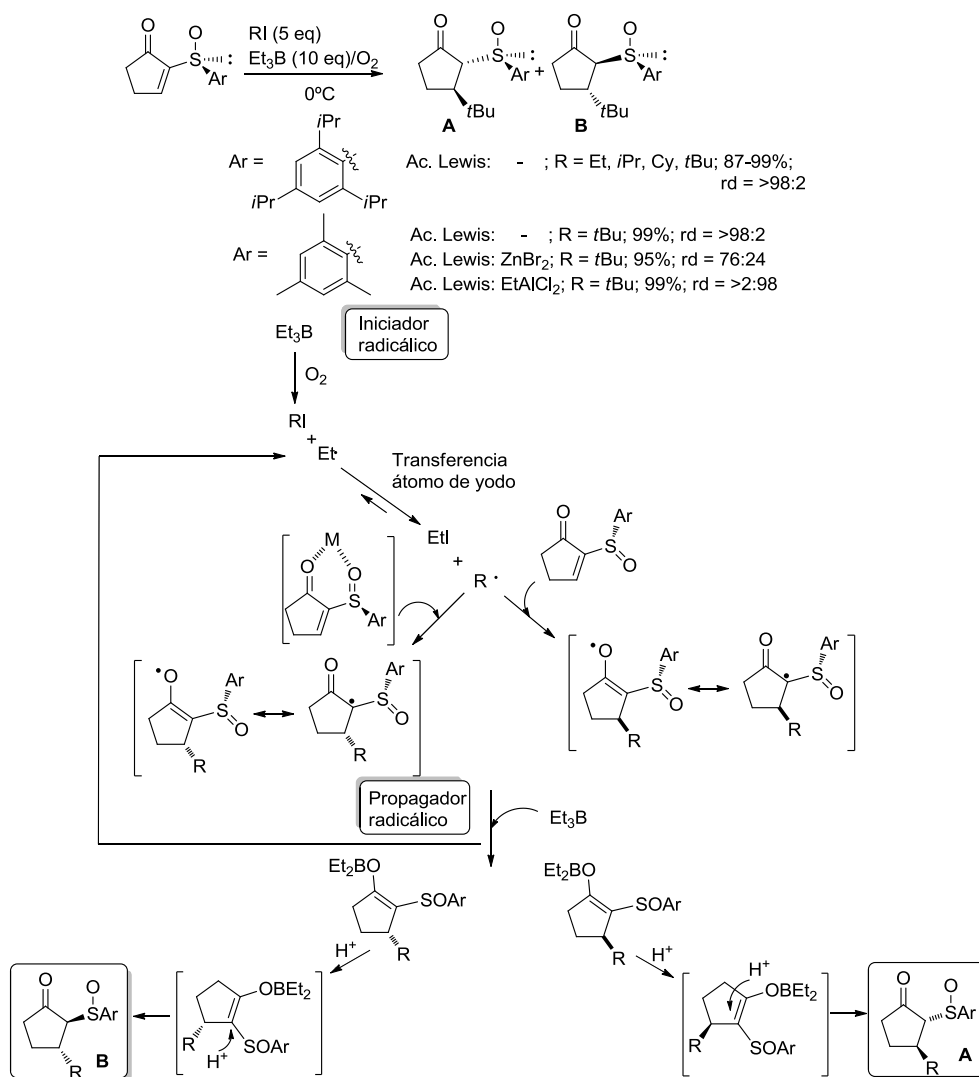
Toru y col., han investigado la estereoselectividad de las adiciones radicálicas conjugadas a 2-arilsulfinil enonas tanto cíclicas²⁶ como acíclicas.²⁷ En ausencia de ácido de Lewis se da diastereoselectividad total en las adiciones conjugadas a 2-arilsulfinilciclopentenonas^{26b} independientemente del radical introducido (esquema 3.18). La adición conjugada tiene lugar en ausencia de propagador de cadena, por lo que el trietilborano está actuando, además de como iniciador, como propagador radicalico. Así, una vez generado el radical nucleófilo, se produce la adición por la cara superior del

²⁵ Mase, N.; Watanabe, K.; Higuchi, S.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2134.

²⁶ a) Toru, T.; Watanabe, K.; Tsusaka, M.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464. b) Mase, N.; Watanabe, K.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7794. c) Mase, N.; Watanabe, K.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3899. d) Mase, N.; Watanabe, K.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2957.

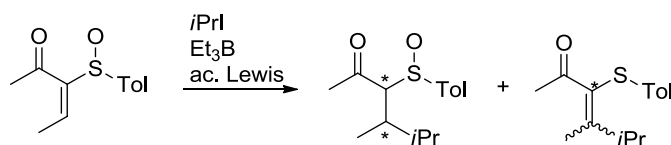
²⁷ Mase, N.; Watanabe, K.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1613.

ciclo ya que, y debido a la disposición antiperiplanar de los enlaces C=O y S-O, la cara inferior del ciclo se encuentra impedida por la presencia del grupo arilo. La adición conjugada conduce a la formación de un radical enoilo, centrado en el oxígeno carbonílico, que resulta captado por otra molécula de trietil boro formando así el correspondiente enolato, tal y como se ha descrito anteriormente en esta Tesis Doctoral (ver Capítulo 1, pags. 21-24). Cuando la reacción tiene lugar en presencia del ac. de Lewis correcto (EtAlCl_2) se produce la inversión total en la selectividad facial, obteniéndose exclusivamente el aducto **B**. Este cambio, es debido a que en presencia del ac. de Lewis y por quelación de este a los oxigenos sulfinílico y carbonílico, la conformación reactiva pasa a ser un quelato rígido que dispone al grupo arilo del sulfinilo bloqueando la cara superior del ciclo, limitando que la entrada del radical tenga lugar por la cara inferior del ciclo. El producto final se forma vía hidrólisis del enolato de boro, de tal manera que la protonación tiene lugar por la misma cara por la que se encuentra el grupo R, para dar así los aductos *trans*.



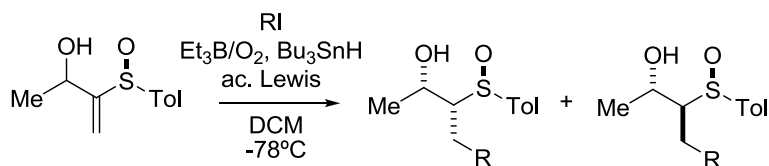
Esquema 3.18

En las adiciones radicalicas llevadas a cabo sobre α -(arilsulfinil) enonas acíclicas²⁷ los resultados no fueron tan buenos. La adición de radicales *isopropilo*, en condiciones similares a las utilizadas con enonas cíclicas, conduce a mezclas de los cuatro posibles diastereoisomeros. Además, tras la adición radicalica, se produce una reacción tipo Pummerer que va a producir un descenso notable en los rendimientos de los productos deseados (esquema 3.19).

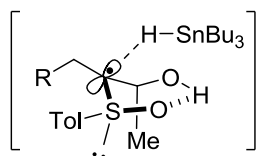


Esquema 3.19

Además de llevar a cabo adiciones sobre sustratos susceptibles de formar quelatos con catalizadores ácidos de Lewis, también se han desarrollado otras metodologías en la búsqueda de la eficiencia en las adiciones radicalicas conjugadas a vinil sulfóxidos. Así, la diastereoselectividad en las adiciones a 1-hidroxi-etil vinil sulfóxidos viene controlada por la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre el hidroxilo y el oxígeno sulfinílico, obteniéndose siempre el aducto *syn* como diastereoisomero mayoritario. Cuando se introducen radicales voluminosos se alcanzan excelentes diastereoselectividades (esquema 3.20).²⁸



R = Et, *i*Pr, Cy, *t*Bu; 38-89%; rd = 79:21 - >98:2



Esquema 3.20

²⁸ a) Mase, N.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Kakumoto, T. Hagiwara, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7083. b) Mase, N.; Wake, Y.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5553.

3.2. OBJETIVOS

En los antecedentes expuestos anteriormente, hemos comprobado como el grupo sulfinilo es capaz de controlar la diastereoselectividad en procesos de adición radicalica conjugada a vinil sulfóxidos, donde lleva a cabo una inducción 1,3 y/o 1,2. Nosotros nos planteamos estudiar el papel de un grupo sulfinilo remoto sobre la reactividad y selectividad de adiciones radicalicas conjugadas a enonas, portadoras de dicho grupo sulfinilo, hasta ahora nunca abordado en la literatura.

Como sustratos modelo para llevar a cabo dicho estudio se eligieron las [2-(*p*-tolilsulfinil)fenil] enonas (enonas tipo I), preparadas anteriormente por nuestro grupo de investigación.²⁹ Sobre ellas se estudiará un proceso de adición de radicales alquilo (radicales nucleófilos) y su posterior captura radicalica de H, generando así cetonas homobencílicas con un nuevo centro estereogénico bencílico trisustituido (inducción 1,4). Con este método se podría resolver el problema, que se da en condiciones iónicas, de la creación de un centro estereogénico bencílico en posición α a un carbonilo, (posición fácilmente enolizable) con buena diastereoselectividad (Figura 3.2).³⁰

Además, estas reacciones de adición radicalica se probarán también con las enonas sustituidas en posición β (enonas tipo II),³¹ en las que el centro aceptor de radicales (posición β) se encuentra más alejado del grupo sulfinilo (inducción 1,6). Según demostramos (ver Capítulo 1, pag. 14), en presencia de ácidos de Lewis como el triflato de iterbio, se produce una importante activación del sistema conjugado (C=C-C=O) capaz de promover la adición 1,4 de furano, además de facilitar reacciones Diels-Alder³¹. En estos procesos se generará un centro estereogénico en posición β respecto al carbonilo y, si la adición radicalica se combina con la captura del radical intermedio con una especie distinta de H (p. ej. con aliltributilestaño), un segundo centro quiral en posición α (Figura 3.2).

De esta forma, con las enonas tipo I se podría determinar la eficacia de un grupo *p*-tolilsulfinilo como inductor quiral remoto en procesos de captación radicalica (inducción

²⁹ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Fernández-Salas, J. A.; Maestro, M. C.; Márquez-López, P.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200.

³⁰ García Ruano, J.L.; Alemán, J.; Aranda, M.T.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Rodríguez-Fernández, M. M.; Maestro, M. C. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10067.

³¹ Maestro, M. C.; Fernández-Salas, J. A.; García Ruano, J. L.; Ramírez-Rodríguez, O. O.; Araya-Maturana. R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4129.

1,4), y con las enonas tipo II se determinaría su influencia en procesos de adición-captación radicalica (inducción 1,6 y 1,5).

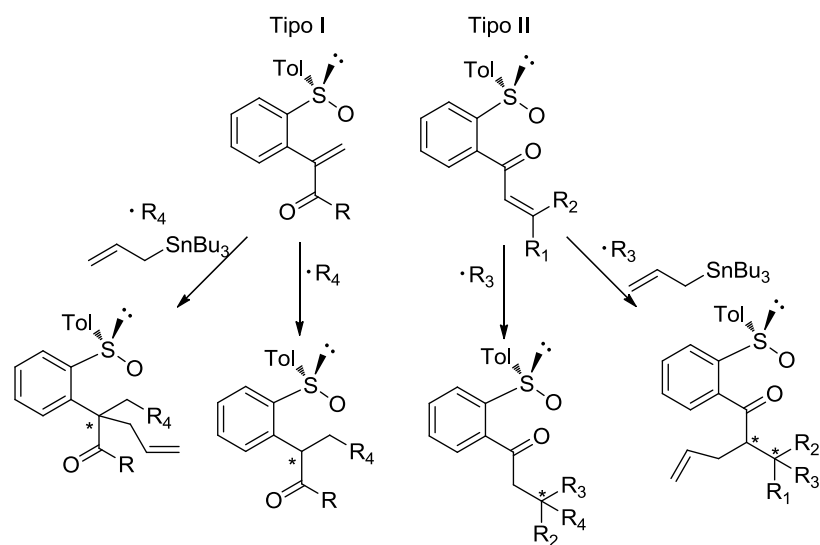


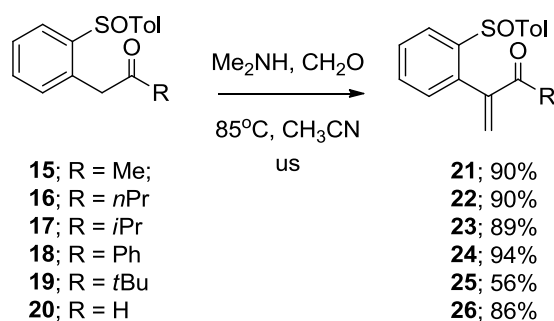
Figura 3.2

3.3. RESULTADOS

3.3.1. SÍNTESIS DE LAS ENONAS DE PARTIDA

3.3.1.1. Síntesis de (S)-1-metiliden-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]alcan-2-onas (enonas tipo I).

La síntesis de las (S)- α -[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]cetonas, alquil o arilsustituidas, α,β -insaturadas **21-24** ha sido descrita por nuestro grupo de investigación,²⁹ a partir de las correspondientes bencil cetonas alquílicas y arílicas **15-18**,³⁰ por inserción del grupo metilideno en condiciones de reacción de Mannich modificada (en presencia de Me₂NH y formaldehído con irradiación de ultrasonidos). Con el fin de disponer de un sustituyente del carbonilo con un mayor impedimento estérico, se ha preparado la *terc*-butilcetona **25** siguiendo el mismo procedimiento, si bien el rendimiento obtenido resultó menor que el de las cetonas menos voluminosas (esquema 3.21). También se preparó el aldehído α,β -insaturado **26** a partir del (2-*p*-tolilsulfinilfenil)acetaldehído (**18**) previamente descrito.³⁰

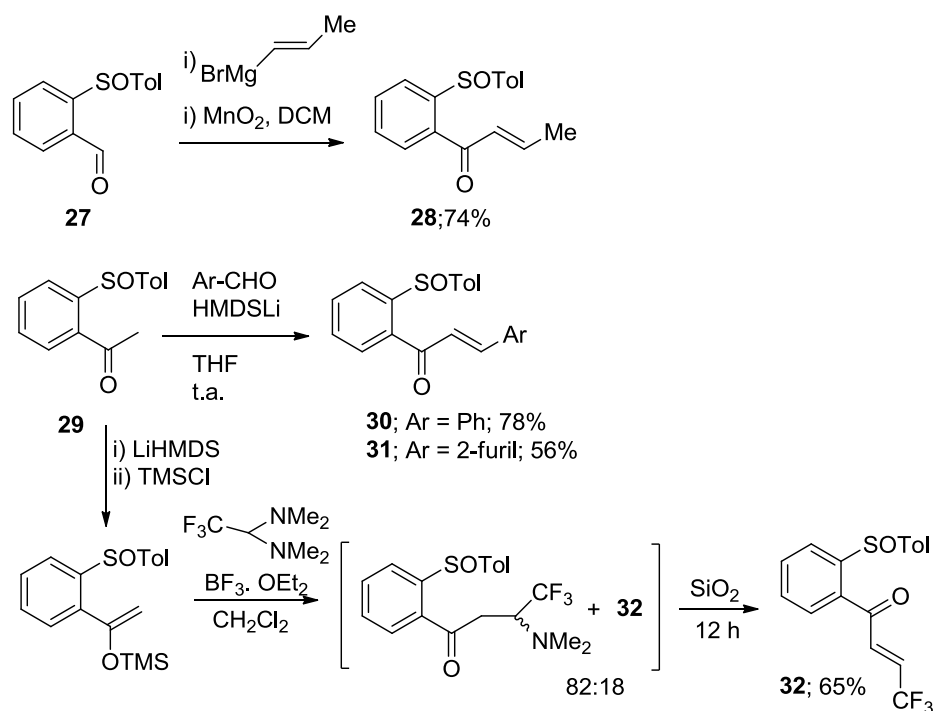


Esquema 3.21

3.3.1.2. Síntesis de (S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas (enonas tipo II).

La síntesis de las enonas alquílicas de tipo II, **28** y **32**, previamente descrita por nuestro grupo de investigación,³¹ se indica en el esquema 3.22. Con el fin de disponer también para este trabajo de las correspondiente enonas arílicas, se procedió a la síntesis de los fenil y furil derivados **30** y **31**, siguiendo un procedimiento análogo al utilizado para preparar la enona **32**. En este caso, se forma con LiHMDS el enolato de

litio de la cetona **29**³² que reacciona con el arilaldehido correspondiente para dar el aldol, que por eliminación in situ conduce a las correspondientes cetonas arílicas α , β -insaturadas (Esquema 3.22).



Esquema 3.22

3.3.2. ADICIONES RADICÁLCICAS A ENONAS TIPO I

3.3.2.1. Condiciones de la adición radicalica.

Las primeras reacciones se realizaron con exceso de yoduros de alquilo (5 eq.), como precursores de radicales, y las metil y fenilcetonas **21** y **24**, utilizando las condiciones habituales descritas en la literatura^{16f} para este tipo de adiciones radicalicas conjugadas [condiciones reductoras en presencia de 3 eq. de trietilboro (iniciador radicalico) y 2 eq. de hidruro de tributil estaño (propagador de la cadena). En los primeros ensayos se llevó a cabo la adición de radicales *terc*butilo. Como disolvente se eligieron mezclas de DCM (el más empleado en este tipo de reacciones) y THF, necesario para solubilizar el $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, catalizador inicialmente empleado. Su elección se debió al hecho de haber

³² Novodomska, A.; Dudicova, M.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 1628.

demostrado ser el más eficaz en reacciones de adición nucleófila al carbonilo en posición homobencílica de las cetonas **15-18** (reducción,³³ hidrocianación,³⁴ Mukaiyama³⁵), en la reducción del carbonilo de las enonas tipo I²⁹ y en las Diels-Alder tanto de las enonas tipo I como de las de tipo II.³¹ Resulta el más adecuado para la formación de un quelato entre los oxígeno sulfinílico y carbonílico de las sulfinilcetonas de partida, lo que produce un aumento de la reactividad y de la diastereoselectividad del proceso.

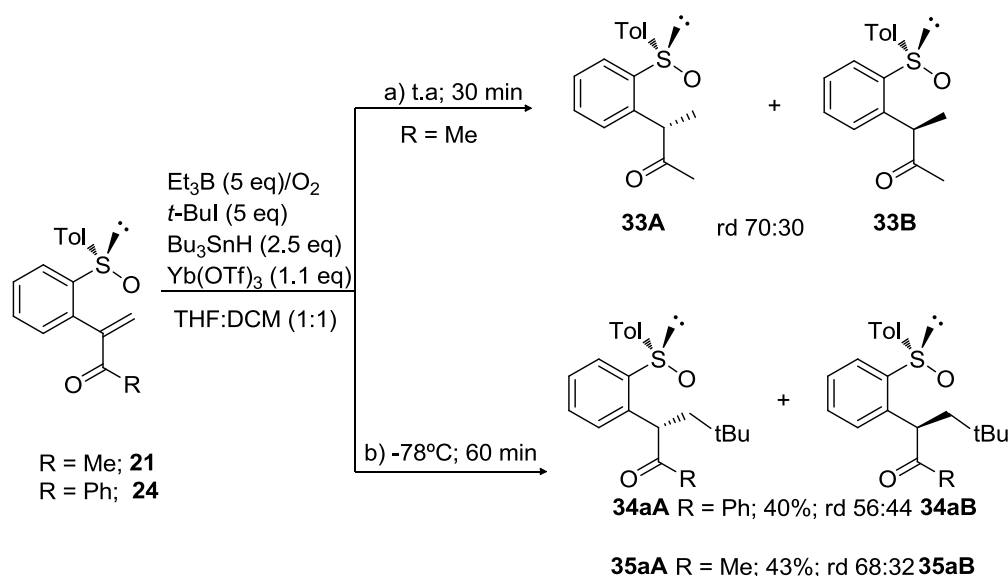
En el primer ensayo, llevado a cabo a temperatura ambiente, se obtuvo exclusivamente el producto de reducción del doble enlace, sin observarse nada del producto de adición de *terc*butilo al sistema conjugado (reacción a, esquema 3.23). Con la intención de disminuir la proporción del producto de reducción se repitió la reacción a -78°C, obteniéndose ahora los aductos **34a** y **35a** a partir de las cetonas **21** (R=Me) y **24** (R=Ph) respectivamente, sin que pudiera observarse, en ninguno de los casos, el producto reducido. Sin embargo, en estas reacciones el rendimiento resulta bajo y la diastereoselectividad moderada para **21** y casi nula para **24** (esquema 3.23). La sustitución del hidruro de tributilestaño, como dador de radical H, por un hidruro de silicio,³⁶ como el hidruro de tris (trimetilsilil)silano, no supuso mejora alguna.

³³ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796.

³⁴ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1245.

³⁵ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12297.

³⁶ Sibi, M.P.; Yang, Y.-H.; Lee, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5349.

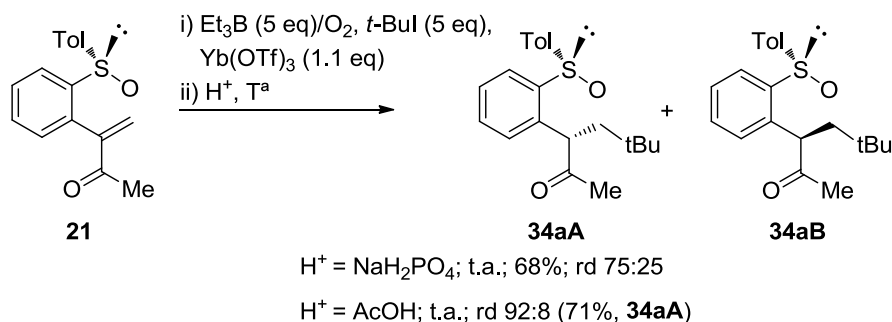


Esquema 3.23

En vista de las bajas diastereoselectividades obtenidas en el proceso de adición-captación radicalica de H, se modificaron las condiciones de reacción, eliminando el hidruro de tributil estaño y manteniendo el trietilboro como iniciador radicalico. En estas condiciones, el reactivo de boro actúa también como propagador de la cadena radicalica formando el correspondiente enolato de boro y radical etilo que genera el radical alquilo a partir del derivado halogenado (ver esquema 3.14, pag. 145). Estas condiciones habían sido utilizadas en las adiciones radicalicas a α -sulfinilcetonas α,β -insaturadas (ver esquema 3.18, pag. 149).²⁶

Con yoduro de *terc*butilo, usando $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ como ácido de Lewis se observa por cromatografía en placa fina, tras treinta minutos de reacción a temperatura ambiente, que se ha consumido toda la enona de partida. La protonación del enolato de boro formado como intermedio de la reacción se realiza a temperatura ambiente con una disolución saturada de NaHPO_4 , según se ha descrito en adiciones radicalicas similares a α -sulfinilcetonas α,β -insaturadas.^{26c} En estas condiciones mixtas (radicalico-polares) se obtiene el producto de adición conjugada con una cierta mejora en la estereoselectividad respecto a los ensayos llevados a cabo en presencia de hidruro de tributilestaño (esquema 3.24).

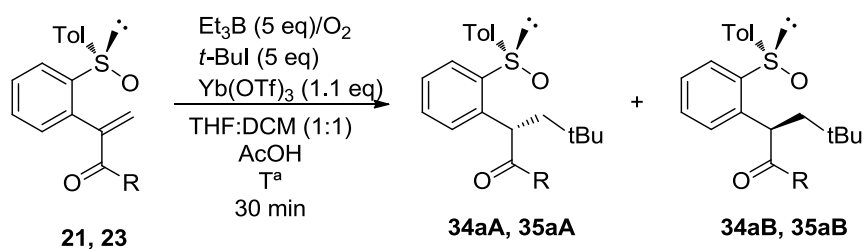
Esta mejora de diastereoselectividad hizo que se probaran diferentes reactivos de protonación, manteniendo las condiciones de la adición del radical *tert*-butilo. Así, utilizando ácido acético, se obtiene el aducto deseado con una excelente diastereoselectividad, aislándose el aducto mayoritario con un 71% de rendimiento.



Esquema 3.24

La influencia de la temperatura de reacción, tomando como sustratos de partida las cetonas **21** y **24** y el yoduro de *tert*-butilo como fuente radicalica, se indica en la Tabla 3.1. Así, cuando la reacción se lleva a cabo a -78°C , apenas se observa selectividad (entradas 1 y 8), independientemente del sustituyente de la cetona. Al aumentar la temperatura hasta temperatura ambiente se produce un aumento significativo de la diastereoselectividad (entradas 1-4) que pasa de 60:40 a 92:8. En estas condiciones optimizadas el diastereoisómero mayoritario se aísla con un rendimiento del 71% (entrada 4 y esquema 3.24). Al llevar a cabo la reacción a una temperatura superior a la ambiente ($35\text{--}40^\circ\text{C}$) la diastereoselectividad apenas se ve afectada (entrada 5). Además observamos que si la reacción radicalica se inicia a temperatura ambiente, pero la adición de AcOH se lleva a cabo a -78°C la diastereoselectividad disminuye drásticamente hasta 70:30 (entrada 6). Asimismo, cuando las reacciones se llevan a cabo a -78°C , pero la protonación se realiza a temperatura ambiente, la diastereoselectividad aumenta hasta 90:10 (entrada 7). Estos hechos nos indican que la diastereoselectividad viene determinada por la temperatura de la protonación. En cuanto a la influencia de la fuente protónica se observa que, al sustituir el ácido acético por el trifluoroacético (TFA), de mayor acidez, no se producen diferencias significativas en la diastereoselectividad (comparar entradas 4 y 8). Los resultados obtenidos a partir de **24** (entradas 9-11) muestran una tendencia similar, observándose un aumento de la estereoselectividad con la temperatura de protonación.

Tabla 3.1



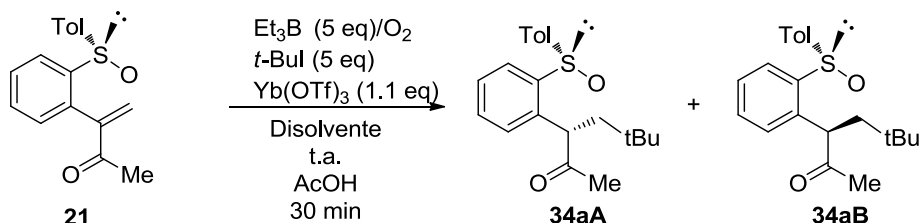
| Entrada | Enona R | Temperatura (°C) | d.r (A:B) | Rdto (aA) (%) |
|---------|------------------|---------------------|--------------------|---------------------|
| 1 | Me (21) | -78 | 34a (60:40) | - |
| 2 | Me (21) | -40 | 34a (60:40) | - |
| 3 | Me (21) | -15 | 34a (90:10) | - |
| 4 | Me (21) | t.a. | 34a (92:8) | 71 |
| 5 | Me (21) | 35-40 | 34a (90:10) | - |
| 6 | Me (21) | t.a. ^a | 34a (70:30) | - |
| 7 | Me (21) | -78 ^b | 34a (90:10) | - |
| 8 | Me (21) | t.a. ^c | 34a (92:8) | 68 |
| 9 | Ph (23) | -78 | 35a (57:43) | - |
| 10 | Ph (23) | -15 | 35a (65:35) | - |
| 11 | Ph (23) | t.a. | 35a (65:35) | - |

^a Adición de AcOH a -78°C. ^b Adición de AcOH a temperatura ambiente. ^c Se adiciona TFA.

Los datos de diastereoselectividad que aparecen en la tabla 3.1 suponen una transferencia protónica (polar) al enolato de boro formado en la transferencia de cadena efectuada por el trietilboro y son claramente dependientes de la temperatura, como corresponde a un equilibrio termodinámico de protonación. La captación de radical H del hidruro de estaño (esquema 3.23) es mucho menos eficiente tanto términos de diastereoselectividad como de rendimiento.

Con los datos anteriores podemos concluir que la temperatura y la fuente de protones óptimas corresponden a temperatura ambiente y ácido acético, así que se procedió a estudiar la influencia del disolvente, manteniendo el resto de parámetros. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2



| Entrada | Disolvente | d.r ^a | Rdto (%) |
|---------|---------------|------------------|----------|
| 1 | THF:DCM (1:1) | 92:8 | 71 |
| 2 | DCM | 75:25 | - |
| 3 | THF:DCM (1:2) | 92:8 | 63 |
| 4 | THF | 82:18 | - |

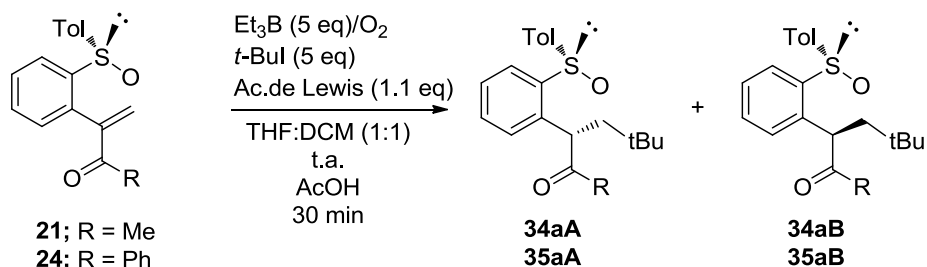
^a Medido por ^1H -RMN del crudo de reacción.

Los mejores resultados de diastereoselectividad y rendimiento se consiguen con una mezcla 1:1 de THF y DCM (entrada 1). De hecho, si aumentamos la proporción de DCM aunque apenas se afecta la proporción diastereoisomérica, el rendimiento disminuye hasta un 63% (entrada 3). El uso de DCM o THF como disolventes únicos supone una disminución considerable en la selectividad (entradas 2 y 4).

El siguiente paso consistió en estudiar la influencia del ácido de Lewis sobre la estereoselectividad. Para ello se llevaron a cabo reacciones en las condiciones óptimas, previamente determinadas, de temperatura, disolvente y fuente de protones, en ausencia de ácidos de Lewis y en presencia de catalizadores distintos al $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ hasta ahora empleado. Los resultados obtenidos se indican en la Tabla 3.3., donde se incluye

como referencia el dato obtenido con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ y el resultante de utilizar etilenglicol como aditivo, cuyo efecto positivo había sido encontrado en algunos casos.³⁷

Tabla 3.3



| Entrada | R | Ac. Lewis | d.r. ^a (A:B) | Rdto (aA) (%) |
|---------|----|---|----------------------------|---------------------|
| 1 | Me | - | 55:45 | - |
| 2 | Me | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | 92:8 | 71 |
| 3 | Me | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ /etilenglicol | 92:8 | 63 |
| 4 | Me | $\text{TiCl}_2(\text{Oi-Pr})_2$ | 78:22 | - |
| 5 | Ph | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | 80:20 | 65 ^b |
| 6 | Ph | $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ | 65:35 | - |
| 7 | Ph | $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ | 72:28 | - |

^a Medido por ^1H -RMN del crudo de reacción. ^b Rendimiento global.

Como era de esperar, la reacción en ausencia de ácido de Lewis transcurre con una selectividad prácticamente nula (entrada 1, tabla 3.3), mientras la catálisis con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ proporciona la mejor diastereoselectividad (entrada 2, tabla 3.3). Aunque se ha descrito que la presencia de etilenglicol mejora la diastereoselectividad³⁷ (se incrementan los efectos estéricos al aumentar la esfera de coordinación del Yb), esto no sucede en nuestro caso, observándose sólo un rendimiento ligeramente inferior de aducto mayoritario aislado (entrada 3, tabla 3.3). El uso de $\text{TiCl}_2(\text{Oi-Pr})_2$ ^{26a,b} da lugar al aducto con una proporción diastereoisomérica mucho más desfavorable (entrada 4, tabla 3.3). En las reacciones de la fenilcetona α,β -insaturada **24** en presencia de ácidos de Lewis

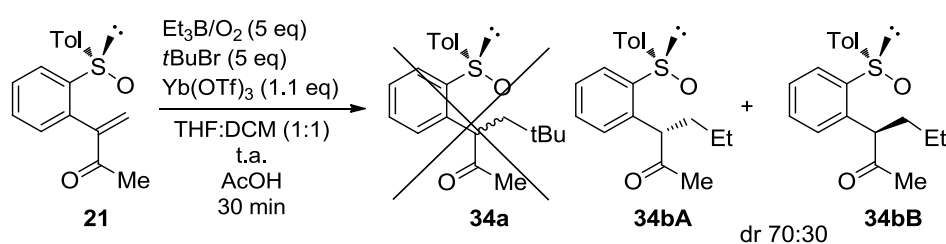
³⁷ Sibi, M. P. Rheault, T. R.; Chandramouli, S. V.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2924.

como $\text{Ln}(\text{OTf})_3$ o $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ las diastereoselectividades son considerablemente menores que las obtenida con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (comparar entradas 5, 6 y 7), que a su vez, es claramente inferior a la que se da, en las mismas condiciones, con la metil cetona **21** (comparar entradas 2 y 5).

A la vista de estos resultados podemos concluir que la presencia de ácidos de Lewis produce un incremento en la diastereoselectividad y que los mejores resultados estereoquímicos se obtienen con $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

También se ha estudiado la influencia del tiempo de reacción en estos procesos radicalico-polares, encontrándose que la diastereoselectividad apenas sufre cambios, mientras que el rendimiento disminuye al aumentar el tiempo de reacción, lo que podría deberse a la aparición de reacciones secundarias.

Finalmente, se intentó llevar a cabo la adición utilizando derivados bromados como precursores radicalicos. Desgraciadamente, en las condiciones establecidas como óptimas, el bromuro de *tert*-butilo conduce exclusivamente el producto de adición de etilo, resultante de la adición a nuestro sustrato del radical etilo generado por el trietilboro en presencia de oxígeno. Este hecho nos indica que, en ausencia de hidruro de tributilestano, los radicales etilo producidos por el sistema de iniciación $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$, no resultan eficientes para la generación de radicales alquilo (ni siquiera de *tert*-butilo) a partir de derivados bromados. Además, la adición de radical etilo a la metilcetona α,β -insaturada **21**, tiene lugar con baja diastereoselectividad (70:30) (esquema 3.25).

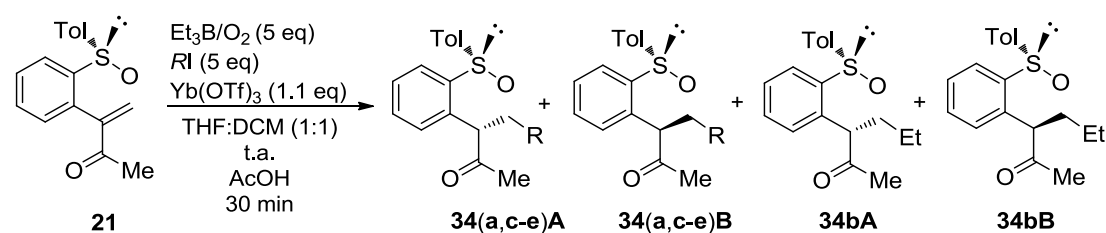


Esquema 3.25

3.3.2.2. Reacción con otros yoduros de alquilo. Influencia del precursor radicalico en la adición conjugada.

Establecidas las condiciones de reacción óptimas para llevar a cabo la adición radicalica, es importante determinar el alcance de la reacción (en cuanto a los restos radicalicos que pueden adicionarse con éxito a la posición β del doble enlace conjugado) y evaluar si existe alguna relación entre el grado de inducción y la naturaleza del resto alquílico adicionado. En la tabla 3.4, se presentan los resultados obtenidos en presencia de diferentes sustratos yodados.

Tabla 3.4



| Entr. | R-I | 34(a,c-e):34b | 34(a,c-e) A:B | 34b A:B | 34(a,c-e)A Rdto (%) |
|-------|---|----------------|------------------|------------|------------------------|
| 1 | <i>t</i> Bu-I (a) | 100:0 | 92:8 | - | 71 (34aA) |
| 2 | ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C-I (c) | 100:0 | 90:10 | - | 78 (34cA) |
| 3 | <i>i</i> Pr-I (d) | 90:10 | 87:13 | - | 72 (34dA+34bA) |
| 4 | Cy-I (e) | 25:75 | >98:2 | 70:30 | - |
| 5 | - | 0:100 | - | 70:30 | 65 (34bA) |
| 6 | Bn-I (f) | 0:100 | - | 70:30 | - |
| 7 | Allil-I (g) | 0:100 | - | 70:30 | - |
| 8 | MeOCH ₂ I (h) | - ^a | - | - | - |
| 9 | EtO ₂ C-CH ₂ I (i) | - ^a | - | - | - |

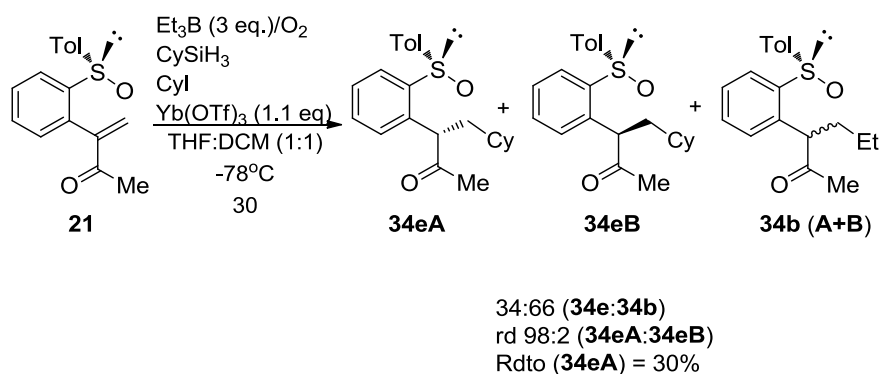
^a Mezcla compleja.

Cuando la adición a la metilcetona **21** se lleva a cabo con un radical terciario distinto al *terc*-butilo, como el generado a partir de 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano,³⁸ se obtiene exclusivamente el aducto deseado **34c** con similar diastereoselectividad, aislándose puro el isomero mayoritario (**34cA**) con un rendimiento mayor (comparar entradas 1 y 2, tabla 3.4). Cuando la reacción se lleva a cabo en presencia de radicales secundarios, se observa la formación del aducto de etilo **34b** como producto de la reacción, siendo pequeña su proporción con yoduro de *i*-Pr (entrada 3) pero llegando a ser mayoritario con el Cy-I (entrada 4). En la reacción con yoduro de *isopropilo*, la diastereoselectividad de **34c** es 87:13, mientras la de **34d** es total. Como era de esperar, cuando la reacción se realiza en ausencia de derivado yodado, se obtiene el aducto de etilo **34b** con una diastereoselectividad 70:30 (entrada 5).

Por otra parte, los intentos de adición de radicales primarios estabilizados, como los de alilo y bencilo (entradas 6 y 7), resultaron infructuosos, obteniéndose exclusivamente los diastereómeros resultantes de la adición de etilo **34bA** y **34bB**, en una proporción 70:30. Tampoco tuvo éxito el empleo de otros yoduros primarios, como el de metoximetilo o el 2-yodoacetato de etilo, como precursores radicálicos, con los que se obtienen mezclas complejas de reacción en las que no se lograron identificar ni el aducto deseado ni el producto de adición de etilo (entradas 8 y 9).

Dada la importante proporción en la que aparece el producto secundario (aducto de etilo) en la reacción con yoduro de ciclohexilo, se probaron distintas modificaciones en las condiciones de reacción (nº de equivalentes del iniciador y del precursor radicálico, tiempo, temperatura, adición de agente de transferencia de cadena, velocidad y modo de adición de los reactivos, etc) con el fin de aumentar la proporción del aducto de ciclohexilo respecto al de etilo. Sólo cuando las reacciones se realizaron en presencia de HSnBu_3 a -78°C , se consiguió que una relación 60:40 de **34e:34b**, pero los rendimientos fueron muy bajos, por lo que puede considerarse que todos nuestros intentos resultaron insatisfactorios. La sustitución del hidruro de tributyl estaño por hexilsilano como propagador de la cadena radicálica, consigue evitar la reducción del doble enlace, obteniéndose una proporción del aducto de ciclohexilo del 34%, manteniendo la diastereoselectividad total de la adición, lo que permite aislar el diastereoisómero mayoritario con un rendimiento del 30% (esquema 3.26)

³⁸ Para la síntesis del 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano, véase capítulo 4, pag. 286: Fleming, F. F.; Shook, B. C.; Jiang, T.; Steward, O. W. *Tetrahedron*, **2003**, 59, 737.



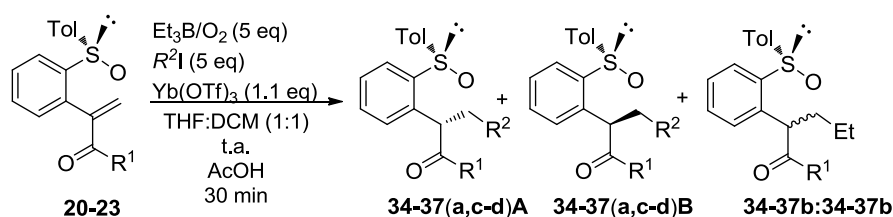
Esquema 3.26

Dado que en todas las reacciones anteriores solo habíamos utilizado Et_3B como iniciador radicalico, parecía interesante probar otros iniciadores que habiendo proporcionado excelentes resultados (ver epígrafe 1.2.2.1, pag. 24) no pudieran dar la adición competitiva de etilo. Se procedió pues a realizar la adición en presencia de In/CuI/InCl_3 , Me_2Zn y Et_2Zn , en condiciones análogas a las utilizadas con Et_3B , pero en ninguno de los casos se obtuvieron resultados satisfactorios.

3.3.2.3. Aceptores radicalicos. Influencia de la sustitución de la sulfinil enona.

Una vez estudiada la reactividad y la diastereoselectividad de las adiciones de diferentes radicales y en distintas condiciones experimentales a la enona **21**, se introdujeron variaciones en el sustituyente del carbonilo de la enona. En la tabla 3.5, se indican los resultados obtenidos en la adición a enonas con distintos sustituyentes ($\text{R}^1 = n\text{Pr}$, $i\text{Pr}$, $t\text{Bu}$), incluyéndose los obtenidos a partir de la metil enona **21** (entradas 1-3) con fines comparativos.

Tabla 3.5



| Entrada | R ¹ | R ² | (a,c-d):b | A:B | Rdto A (%) |
|---------|---------------------------|---|--------------------|-------|--------------------------------|
| 1 | Me (21) | <i>t</i> Bu-I | 100:0 | 92:8 | 71 (34aA) |
| 2 | Me (21) | ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C-I | 100:0 | 90:10 | 78 (34cA) |
| 3 | Me (21) | <i>i</i> Pr-I | 90:10 ^a | 87:13 | 72 ^b |
| 4 | <i>n</i> Pr (22) | <i>t</i> Bu-I | 100:0 | 92:8 | 80 (36aA) |
| 5 | <i>n</i> Pr (22) | ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C | 100:0 | 90:10 | 79 (36cA) |
| 6 | <i>n</i> Pr (22) | <i>i</i> Pr-I | 80:20 ^a | 85:15 | 60 (36d) ^c |
| 7 | <i>n</i> Pr (22) | - | 0:100 ^a | - | 78 (36b) ^c |
| 8 | <i>i</i> Pr (23) | <i>t</i> Bu-I | 100:0 | 68:32 | 61 (37a) ^c |
| 9 | <i>t</i> Bu (25) | <i>t</i> Bu-I | n.r. | - | - |

^a **36b** se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 70:30. ^b Rendimiento de la mezcla de los aductos mayoritarios **34dA** y **34bA**. ^c Rendimiento global.

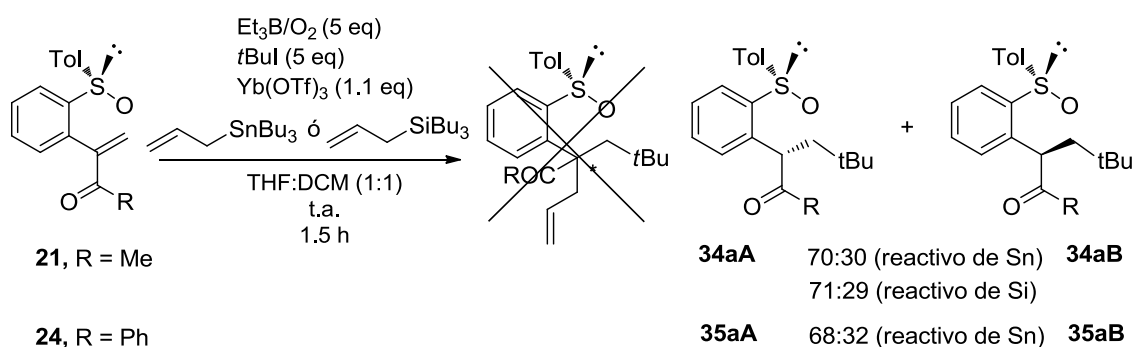
Como podemos observar, la enona **22** (R = *n*-Pr) presenta un comportamiento similar al observado para **21** (R = Me), obteniéndose muy buenos resultados con yoduro de *tert*-butilo (entrada 4) y con el otro yoduro terciario (entrada 5), mientras con yoduro de isopropilo se obtienen mezclas con el producto de etilación (**36d** + **36b**). El mayor tamaño del resto *n*-Pr de **22**, respecto del Me de **21** se traduce en una selectividad ligeramente inferior de las reacciones de **22** con *i*-PrI (comparar entradas 3 y 6). Por otra parte, el cambio de sustituyente no afecta a la mezcla diastereoisomérica **36b** (entrada 7). Cuando el tamaño del resto alquilo de la enona aumenta, como es el caso de **23** (R = *i*-Pr), la reactividad disminuye drásticamente, dando resultados satisfactorios solo con *t*-BuI, aunque disminuye la estereoselectividad (entrada 8). Finalmente, partiendo de **24** (R = *t*-Bu), la reacción no tiene lugar en ningún caso (entrada 9).

3.3.2.4. Reacciones radicalicas de adición-alilación o de captación de enolato.

El siguiente paso consistió en intentar acoplar la adición radicalica al doble enlace con una alilación de la “especie”³⁹ formada en la adición 1,4, con la intención de generar así un centro estereogénico cuaternario en posición bencílica. Estos ensayos se llevaron a cabo con reactivos de alilación como el aliltributil estaño o el aliltributilsilano que

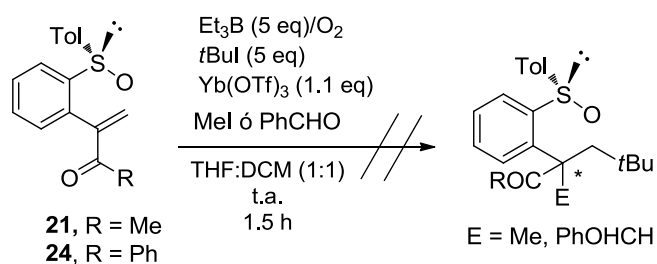
³⁹ Ya sea de la especie radicalica o del enolato de boro.

pueden actuar como propagadores de la cadena radicalica. De esta manera se pretendía comprobar además, si era posible captar el radical centrado en el carbono en posición α al carbonilo, generado tras la adición al doble enlace. En el esquema 3.27, vemos que los ensayos con la metilcetona **21** tanto utilizando el reactivo de alilestaño como el alilsilano no conducen a los productos de captación de alilo, sino solamente a los de adición de *terc*butilo al doble enlace. Tampoco se produce la alilación de la posición bencílica del aducto de la fenilcetona **24** con el aliltributil estaño.



Esquema 3.27

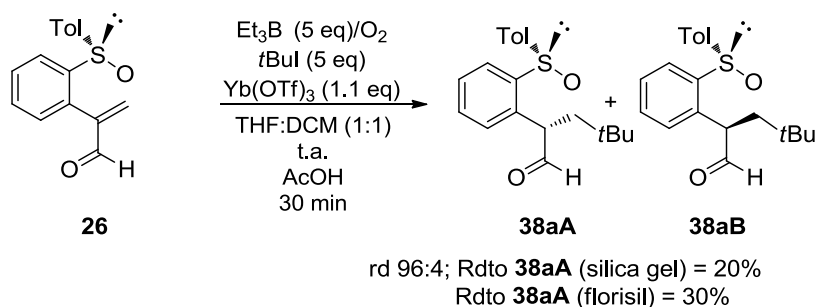
Los datos expuestos hasta el momento, junto con los antecedentes mostrados en la literatura, indican que tras la adición radicalica al doble enlace se forma el enolato de dietilboro y un radical etilo^{26b} (mecanismo habitualmente propuesto para la adición conjugada a cetonas insaturadas, ver esquema 3.18, pag. 149). Desafortunadamente, los intentos de captación iónica de dicho enolato tanto con yoduro de metilo como con benzaldehído resultaron infructuosos formándose exclusivamente los correspondientes productos de adición de *terc*butilo al doble enlace (esquema 3.28). En nuestro caso, parece probable que el gran impedimento estérico del enolato de boro con el grupo *p*-tolilsulfinilo en posición *orto*, junto a la notable estabilización del enolato sustituido por el fenilo, sean responsables de la falta de reactividad de la posición bencílica.



Esquema 3.28

3.3.3. ADICIÓN RADICÁLICO-POLAR AL (S)-2-[2-(*p*-TOLILSULFINIL)FENIL]PROP-2-EN-1-AL (**26**).

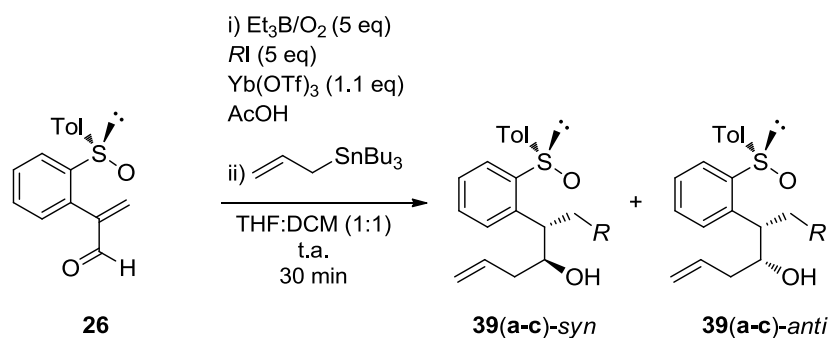
La adición radicalica sobre el aldehído α,β -insaturado **26**, en las condiciones optimizadas para las cetonas, dio lugar al producto de adición radicalica deseado con muy buena diastereoselectividad (96:4), pero con un bajo rendimiento debido a los problemas de purificación derivados de su inestabilidad. Así, el rendimiento máximo conseguido es del 30% cuando se utiliza una columna de florisil (esquema 3.29).



Esquema 3.29

Para evitar estos problemas de aislamiento se pensó en derivatizar el aldehído tras la adición radicalica de forma que se obtuvieran los correspondientes alcoholes homoalílicos enantiopuros. Con este fin, se llevo a cabo una reacción tándem de adición radicalica y alilación sobre el aldehído α,β -insaturado **26** y los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.6.

Tabla 3.6



| Entrada | R | rd | Rdto ^a 38(a-c)-syn (%) |
|---------|--|--------------------|--------------------------------------|
| 1 | <i>t</i> -Bu | 96:4 | 60 (39a-syn) |
| 2 | ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C- | 90:10 | 61 (39c-syn) |
| 3 | Et- | 85:15 | 58 (39b-syn) |
| 4 | <i>i</i> -Pr- | 85:15 ^b | - |
| 5 | Cy- | 85:15 ^b | - |

^a Rendimiento del alcohol alílico mayoritario aislado. ^b Solo se obtiene la mezcla de epimeros del aducto de etilo alilado (39b).

La adición de radicales terciarios (entradas 1 y 2), conduce a los correspondientes productos de adición conjugada-alilación del aldehído con buena diastereoselectividad y aceptable rendimientos de los aductos mayoritarios. En la adición de etilo se observa una disminución en la diastereoselectividad (rd = 85:15), pero un rendimiento similar del aducto alilado mayoritario aislado (entrada 3). La reacción con radicales secundarios, como el *iso*-propilo y el ciclohexilo no conduce en ningún caso a los productos deseados, sino al de adición de etilo-alilación (entradas 4 y 5).

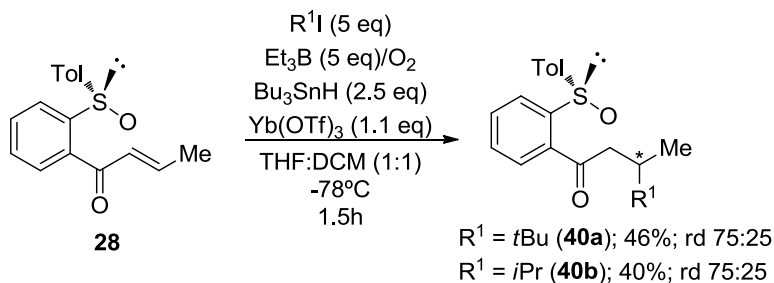
De esta manera se consigue, además de solucionar el problema del aislamiento de los aductos aldehídicos **39**, la obtención de los alcoholes homoalílicos mayoritarios enantioméricamente puros **39(a-c)**syn con buen rendimiento, consiguiéndose generar dos nuevos centro estereogénicos en la molécula con una diastereoselectividad que llega a ser excelente para el caso de la adición del radical *terc*-butilo.

Los intentos de adición radicalica de *terc*-butilo-alilación a la metilcetona **21**, en presencia de tributillilestaño y del más activo tetraalilestaño²⁰, llevados a cabo en las condiciones indicadas en la tabla 3.6, no dieron resultado positivo ya que solo pudo detectarse el correspondiente aducto de *terc*-butilo, sin alilación del carbonilo cetónico.

3.3.4. REACCIONES RADICÁLICAS A ENONAS TIPO II

Paralelamente al estudio realizado sobre las enonas tipo I, se llevó a cabo un estudio similar sobre las cetonas α,β -insaturadas de tipo II. Como condiciones iniciales repetimos las probadas anteriormente con hidruro de tributil estaño (esquema 3.23), con la intención de llevar a cabo un proceso de adición-hidrogenación radicalicos que

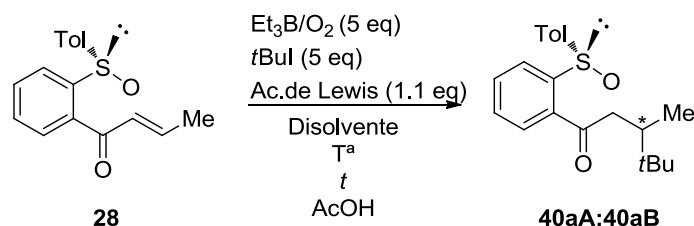
permitieran la creación del nuevo centro estereogénico en posición β al carbonilo. En los primeros ensayos las reacciones a -78°C tuvieron lugar con una conversión total, aunque rendimientos y diastereoselectividades resultaron solamente moderadas, tanto con radicales secundarios como terciarios (esquema 3.30).



Esquema 3.30

Con la intención de mejorar la diastereoselectividad se ensayaron condiciones de reacción carentes de hidruros para la introducción del radical *terc*butilo, adicionándose AcOH como fuente de protonación. Los resultados aparecen en la tabla 3.7.

Tabla 3.7



| | Ac. Lewis/aditivo (eq) | Disolvente | T^a ($^{\circ}\text{C}$) | t (min) | d.r A:B | Rdto global (%) |
|---|------------------------------|---------------|---------------------------------|--------------|------------|-----------------------|
| 1 | - | THF:DCM (1:1) | t.a. | 90 | 55:45 | - |
| 2 | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | THF:DCM (1:1) | t.a. | 30 | 65:35 | - |
| 3 | - | THF:DCM (1:1) | -78 | 120 | 65:35 | - |
| 4 | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | THF:DCM (1:1) | -78 | 90 | 80:20 | 65 |
| 5 | $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ | THF:DCM (1:1) | -78 | 90 | 75:25 | - |

| | | | | | | |
|----|---------------------------------------|---------------|-----|----|-------|---|
| 6 | Ln(OTf) ₃ | THF:DCM (1:1) | -78 | 90 | 78:22 | - |
| 7 | TiCl ₂ (OiPr) ₂ | THF:DCM (1:1) | -78 | 90 | 70:30 | - |
| 8 | Yb(OTf) ₃ /MeOH | THF:DCM (1:1) | -78 | 90 | 55:45 | - |
| 9 | Yb(OTf) ₃ | THF | -78 | 90 | 54:46 | - |
| 10 | Yb(OTf) ₃ | THF:DCM (1:5) | -78 | 90 | 69:31 | - |

De nuevo, observamos que el uso de Yb(OTf)₃ como ácido de Lewis aumenta la reactividad y produce un ligero incremento en la diastereoselectividad (entradas 1 y 2). Para incrementar la estereoselectividad procedimos a bajar la temperatura hasta -78°C, consiguiéndose una ligera mejora que, en presencia de Yb(OTf)₃ llegó a ser 80:20, con un rendimiento del 65% de la mezcla de diastereoisómeros (entrada 4). Esta poco significativa mejora en la diastereoselectividad respecto de la reacción en presencia del hidruro de estaño (comparar con esquema 3.30, R= *t*Bu) era de esperar ya que la adición radicalica es idéntica en ambos casos y en la captación no se genera centro estereogénico. Más significativo es el aumento importante de rendimiento, lo que podría deberse a la aparición de reacciones secundarias.

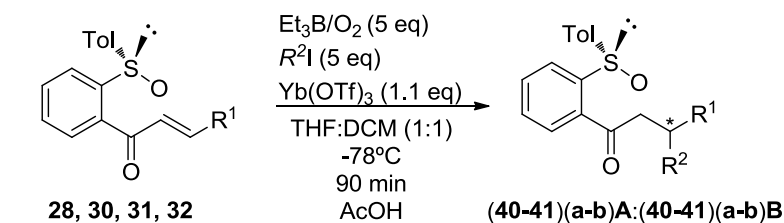
El uso de otros ácidos de Lewis como Sc(OTf)₃, Ln(OTf)₃, TiCl₂(OiPr)₂ y Yb(OTf)₃/MeOH (entradas 5-9), no mejora la relación diastereoisomérica, que en ningún caso supera la de 80:20 observada para el Yb(OTf)₃ sin aditivo (entrada 5).

También se evaluó la influencia del disolvente, siendo la mezcla 1:1 DCM:THF la que proporcionó mejores resultados (entrada 4). El uso de THF como único disolvente conduce a una diastereoselectividad prácticamente nula (entrada 9) y el aumento de la proporción de DCM respecto a la de THF provoca un descenso importante en la diastereoselectividad (69:31, entrada 10).

Cabe destacar que, contrariamente a lo que sucedía con las enonas de tipo I, las mejores diastereoselectividades se obtienen al bajar la temperatura hasta -78°C, que proporciona peores resultados en presencia de hidruro de tributil estaño. Este diferente comportamiento no es de extrañar ya que, en éstas últimas condiciones, es la adición radicalica la responsable de la diastereoselectividad.

Una vez encontradas las condiciones óptimas de reacción, nos propusimos realizar un estudio metodológico de la reacción con las cetonas tipo II sintetizadas anteriormente, en presencia de diferentes radicales (tabla 3.8).

Tabla 3.8



| Entradas | R^1 | R^2 | d.r | Rdto (%) |
|----------|-----------------------|-------------|-------|----------------------------------|
| 1 | Me (28) | <i>t</i> Bu | 80:20 | 65 (40aA + 40bB) |
| 2 | Me (28) | <i>i</i> Pr | 80:20 | 63 (40bA + 40bB) |
| 3 | Me (28) | - | - | - ^a |
| 4 | Me (28) | Et | - | - ^a |
| 5 | Ph (30) | <i>t</i> Bu | 90:10 | 63 (41aA) |
| 6 | Ph (30) | <i>i</i> Pr | 50:50 | 30 (41bA + 41bB) |
| 7 | Ph (30) | Cy | - | - ^a |
| 8 | Ph (30) | - | - | - ^a |
| 9 | Ph (30) | Et | - | - ^a |
| 10 | 2-furil (31) | <i>t</i> Bu | 50:50 | 34 (42aA + 42aB) |
| 11 | CF_3 (32) | <i>t</i> Bu | 50:50 | 46 (43aA + 43aB) |

^a Mezcla compleja.

Cuando se intenta introducir el radical *isopropilo* en la enona **28** obtenemos una proporción de diastereoisómeros idéntica a la observada para la introducción del radical *tercbutilo* (80:20), obteniéndose prácticamente el mismo rendimiento de la mezcla de diastereoisómeros (entrada 2). Cuando sobre la misma enona se intenta introducir el radical *etilo*, ya sea solo con trietil boro o con en presencia también de yodoetano, no se obtiene el aducto deseado, observándose una mezcla compleja de reacción (entradas 3

y 4). La adición de *terc*-butilo a la enona **30** conduce al producto de adición con una buena diastereoselectividad (90:10) y además el diastereoisómero mayoritario se consigue aislar puro con un buen rendimiento (entrada 5). Desgraciadamente, la adición de radicales secundarios a la enona **30**, transcurre con resultados poco satisfactorios, ya que la adición de isopropilo conduce al producto de adición con una nula diastereoselectividad y un muy bajo rendimiento y la de ciclohexilo conduce a una mezcla compleja en la que no se detecta el producto de adición (entrada 6 y 7). Tampoco se obtiene el aducto de etilo, ni en presencia ni en ausencia de yodoetano (entradas 8 y 9). Este comportamiento era esperable ya que, con estas enonas, nunca se habían dado problemas de adición competitiva de etilo en las reacciones con otros derivados yodados como precursores radicalicos. La adición de *terc*butilo sobre la furanil enona **31** ó la trifluorometil enona **32** conduzcan a los aductos deseados aunque con una nula diastereoselectividad (entradas 10 y 11).

Los malos resultados obtenidos para este grupo de enonas, donde ni siquiera la adición conjugada de radicales terciarios voluminosos transcurre con elevada diastereoselectividad, nos llevaron a ensayar el acoplamiento de la adición radicalica al doble enlace con la alilación, pensando que el menor impedimento estérico del supuesto radical centrado en el carbono, generado en posición α al carbonilo tras la adición radicalica, podría facilitar la reacción. En este caso la adición-alilación nos conduciría a un proceso radicalico en tandem que generaría dos centros estereogénicos en una única etapa de síntesis. Desgraciadamente, la captación no tiene lugar en ninguno de los casos estudiados sobre la enona **28**, obteniéndose exclusivamente los productos de adición radicalica esperados (tabla 3.9).

Tabla 3.9

| Entradas | R ¹ | Reactivo de captación (eq) | t (h) | Conversión | A:B |
|----------|----------------|----------------------------|-------|------------|-----|

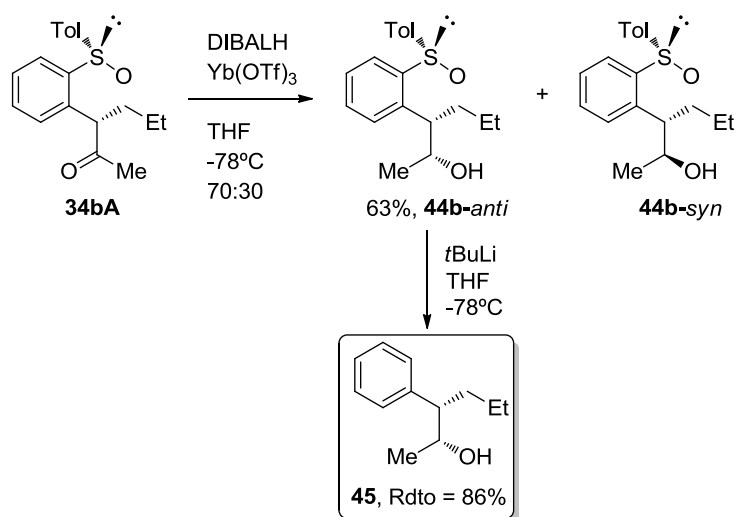
| | | | | (%) | (%) |
|---|-------------|------------------------------|-----------------|-----|----------------------|
| 1 | <i>t</i> Bu | AlilSnBu ₃ (5 eq) | 18 ^a | 100 | 80:20 (40a) |
| 2 | <i>t</i> Bu | AlilSiMe ₃ (5 eq) | 18 ^a | 100 | 75:25 (40a) |
| 3 | <i>i</i> Pr | AlilSnBu ₃ (5 eq) | 24 ^a | 100 | 77:23 (40b) |
| 4 | <i>i</i> Pr | TEMPO (3 eq) | 6 | 85 | 78:22 (40b) |

^a Dejamos subir hasta t.a.

Por otra parte, las reacciones de captación iónica del posible enolato de boro generado en la adición radicalica con yoduro de metilo o benzaldehído, tampoco tienen lugar, observándose de nuevo exclusivamente los productos conocidos de adición conjugada de *tert*-butilo.

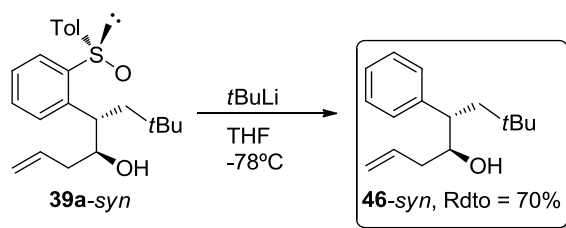
3.3.5. REACCIONES DE DESULFINILACIÓN

Para eliminar el grupo sulfinilo, se procedió en primer lugar a la reducción del carbonilo ya que las condiciones típicas de eliminación del sulfóxido resultan incompatibles con la presencia de dicho grupo. Así pues, procedimos a llevar a cabo la reducción de la cetona **34bA** en presencia de DIBALH y Yb(OTf)₃, obteniéndose una mezcla 70:30 de los correspondientes alcoholes diastereoisómeros. Sobre el mayoritario, que se aísla fácilmente mediante columna cromatografica y se obtiene con un rendimiento del 63%, se aplicó la metodología anteriormente descrita por nuestro grupo de investigación mediante la cual, en presencia de *t*BuLi, se obtiene el correspondiente alcohol desulfinilado **45** con un rendimiento del 86% (esquema 3.31).



Esquema 3.31

Las mismas condiciones de reacción fueron aplicadas sobre el alcohol alílico **39aA**, obteniéndose el correspondiente aducto desulfínido con un rendimiento del 70% (esquema 3.32).

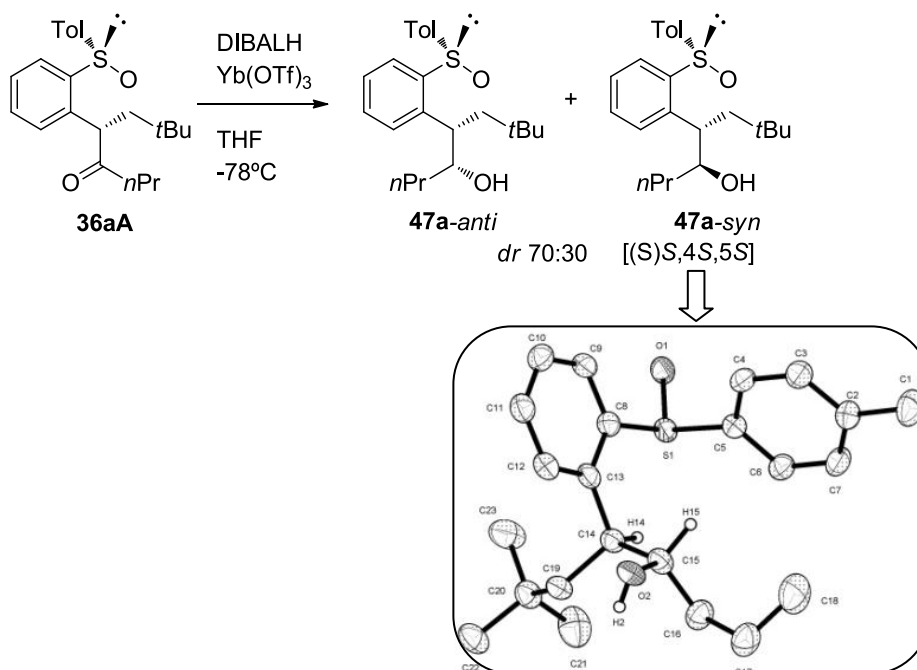


Esquema 3.32

Se puede concluir que la eliminación del grupo sulfinilo se lleva a cabo con buenos rendimientos a partir de los correspondientes alcoholes, sin observarse en ningún caso problemas de epimerización.

3.3.6. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

La configuración absoluta del alcohol **47a-syn**, obtenido como diastereoisómero minoritario en la reducción del aducto de *terc*butilo **36aA** en presencia de DIBALH y $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, se determinó de manera inequívoca como [(S)S,4S,5S] mediante estudios de difracción de rayos X (esquema 3.33).



Esquema 3.33. Representación ORTEP del alcohol **47a-syn**.

A partir de esta determinación cristalográfica, se asigna la configuración *S* al carbono en posición bencílica para toda la serie de diastereoisómeros mayoritarios (epímeros **A**) en la adición radicalica sobre enonas tipo I (figura 3.3).

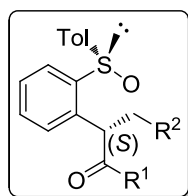
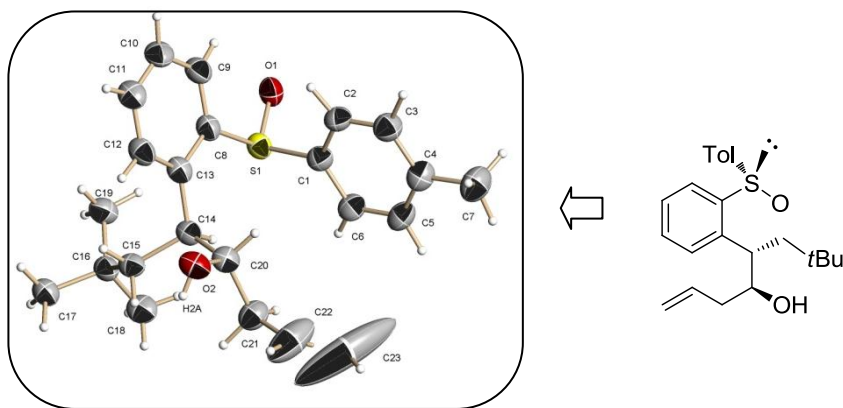


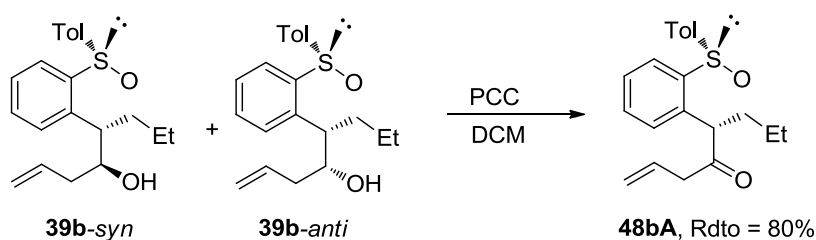
Figura 3.3

La configuración absoluta del alcohol alílico **39a-syn**, obtenido como diastereoisómero mayoritario en la reacción tandem radicalica-alilación, se determinó de manera inequívoca como [(S)S,4S,5S] mediante estudios de difracción de rayos X (esquema 3.36). A partir de este resultado, se ha procedido a asignar la configuración [4(S),5(S)] a todos alcoholes alílicos mayoritarios (epímeros *syn*) en la reacción tandem radicalica-alilación (tabla 3.6).



Esquema 3.34. Representación ORTEP del alcohol alílico **39a-syn**.

Con objeto de comprobar si la mezcla de diastereoisómeros *syn* y *anti* obtenidos para el resto de la serie, son o no epímeros en el carbono hidroxílico, se llevó a cabo la oxidación a cetona de una mezcla de ambos con PCC. Así, partiendo de una mezcla 69:31 de los alcoholes diastereoisómeros **39b-syn** y **39b-anti** se obtiene una sola cetona, demostrándose de esta manera que los diastereoisómeros minoritarios (*anti*) obtenidos por adición radicalica-alilación que aparecen en la tabla 3.6, son epímeros de los mayoritarios (*syn*) en el carbono hidroxílico, por lo que la diastereoselectividad en el centro bencílico, resultante de la captación de H, es total.



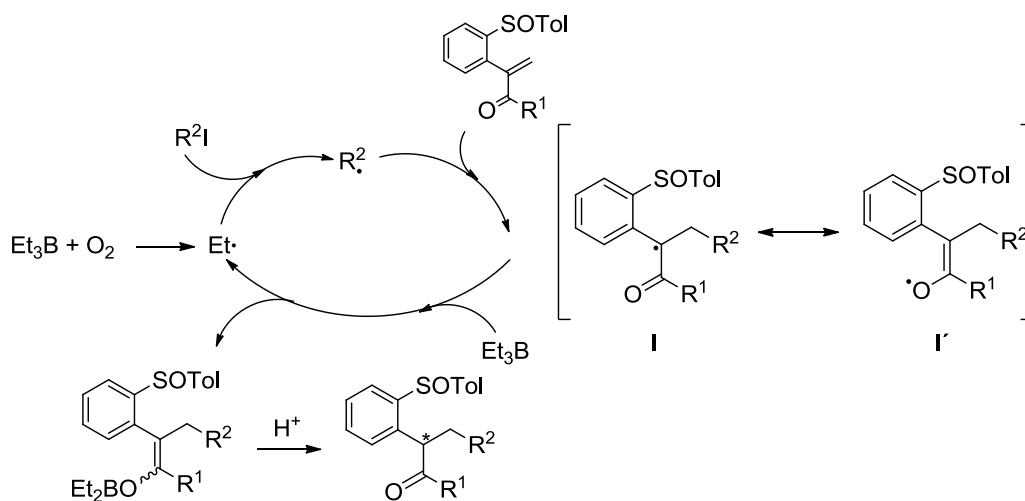
Esquema 3.35

3.3.7. PROPUESTA MECANÍSTICA

En los datos obtenidos hasta ahora, se ha comprobado que la diastereoselectividad de la reacción viene marcada por la fuente de protones (en ausencia de Bu_3SnH), además de la temperatura a la que la captación protónica se lleva a cabo. Estos datos junto con la imposibilidad de reacción directa del radical intermedio, indican que la

diastereoselectividad de la reacción se debe a la etapa de protonación del enolato de boro intermedio formado tras la adición radicalica.

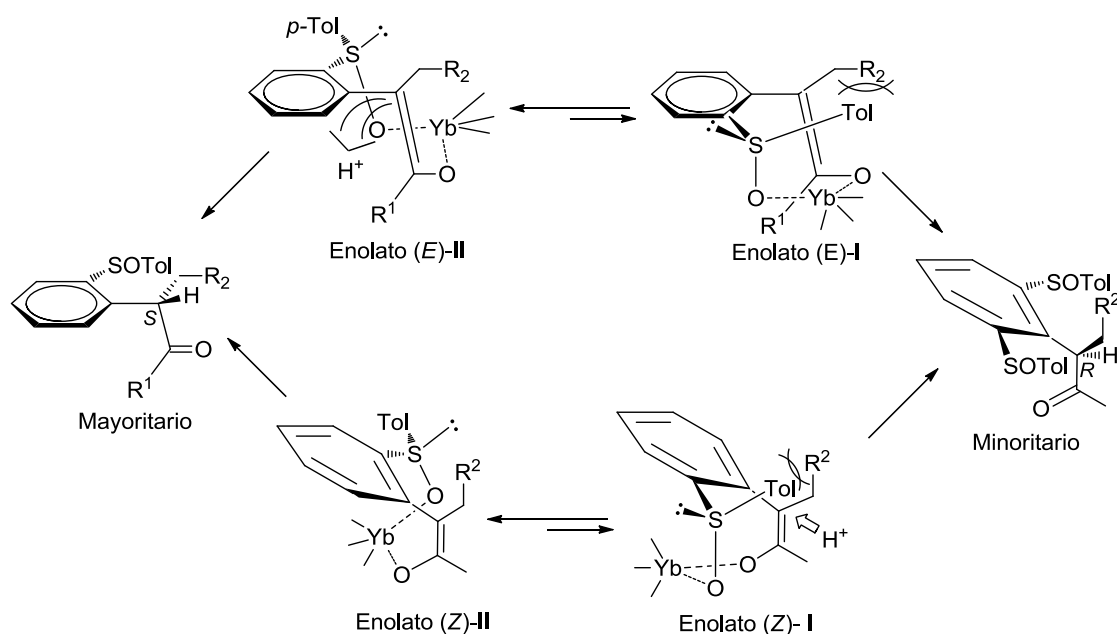
En la bibliografía aparece descrito que los trialquilboranos en ausencia de otro propagador de cadena (normalmente el hidruro de tributilo estaño), además de actuar como iniciadores de la adición radicalica sobre el doble enlace de carbonilos α,β -insaturados, funcionan como propagadores de la cadena radicalica atrapando el radical intermedio en el carbono α al carbonilo, a través de la formación de un enolato de boro, $3^{a,21}$ tal y como se ha visto anteriormente en esta tesis doctoral. Así pues, cuando tratamos el correspondiente yoduro alquílico (R^2I , terciario o secundario) con el trietilborano, el radical ($R^2\cdot$) formado puede reaccionar con la enona, dando lugar al intermedio I (radical centrado en el carbono bencílico), en resonancia con el intermedio I', (radical centrado en el oxígeno). Otra molécula de Et_3B atrapa la especie intermedia I', mediante el desplazamiento homolítico de un radical etilo, que continua la cadena radicalica generando el enolato de boro correspondiente (esquema 3.36).



Esquema 3.36

La protonación de los enolatos de boro procedentes de la adición radicalica sobre las enonas tipo I, conduce mayoritariamente a los diastereómeros **A** (S en el centro bencílico). Cabe destacar que los ensayos para los que dan las mejores diastereoselectividades son aquellos que se realizan en presencia de $Yb(OTf)_3$ como ácido de Lewis y en los que se adicionan los radicales más voluminosos (terciarios).

A tenor de los precedentes bibliográficos, para explicar estos resultados postulamos la formación de un quelato de ocho miembros con el iterbio coordinado a los oxígenos sulfinílico y carbonílico del enolato,⁴⁰ desplazando al átomo de boro. Existen dos posibles enolatos *Z* y otros dos *E*, que difieren entre sí en la disposición relativa del grupo sulfinilo, dispuesto en un plano anterior al del enolato en los de tipo *I*, y posterior en los de tipo *II*. Los isómeros *I* y *II* de la misma configuración estarán en equilibrio por giro en torno al enlace C-Ar. Los enolatos *I* estarán desestabilizados respecto de los *II* por la interacción Tol/CH₂R², por lo que el equilibrio estaría desplazado hacia los enolatos *II*, siendo mayor este desplazamiento cuando aumente el tamaño de R² (tBu > iPr > Et). La protonación tendrá lugar por la cara del doble enlace menos impedida (la opuesta a la ocupada por el grupo sulfinilo en cada caso), por lo que se formará como mayoritario el isómero de configuración *S*, que procede de los dos isómeros (*Z*)-*II* y (*E*)-*II* más estables (Esquema 3.37).



Esquema 3.37

La dependencia existente entre la temperatura de protonación y la estereoselectividad puede explicarse admitiendo que la formación de los quelatos

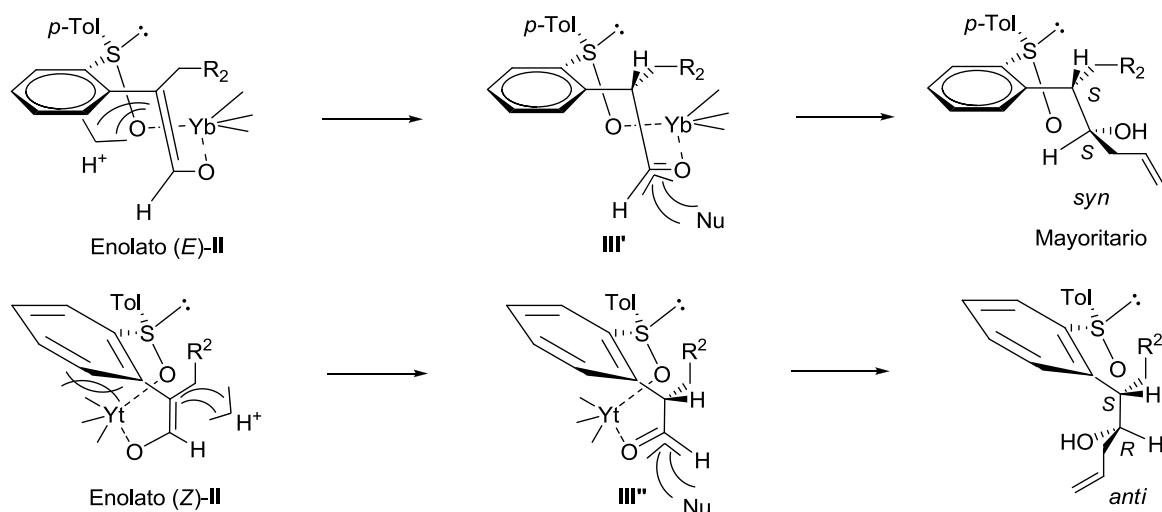
⁴⁰ Enolatos de iterbio: Gong, L.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6235. Enolatos de oro y tierras raras: Morita, M.; Drouin, L.; Motoki, R.; Kimura, Y.; Ikuo, F.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3858.

indicados en el Esquema 3.37 o, más probablemente, su equilibración, solo se consiguen a temperatura ambiente.

La configuración del carbono bencílico obtenida para la reacción tándem radicalico-polar de adición conjugada-alilación sobre el aldehído **27**, se justificaría de una forma similar (Esquema 3.38). Inicialmente tendría lugar la protonación, que seguiría un curso idéntico al indicado en el Esquema 3.37, con la formación preferente de los enolatos (*E*)-**II'** y (*Z*)-**II'**, cuya protonación respectiva produciría las especies **III'** y **III''** (precursoras ambas de la cetona de configuración *S* en el carbono bencílico). Ambas especies mantienen su estructura de quelato y presentan la cara superior más accesible a la aproximación de cualquier nucleófilo, en este caso el anion alilo del estannano, produciendo respectivamente los compuestos *syn* y *anti* (Esquema 3.38). Está descrito en la literatura que la adición de alilestananos sobre aldehídos transcurre mayoritariamente a través de un estado cíclico de seis miembros.⁴¹ Sin embargo, la presencia de ácidos de Lewis coordinados con al carbonilo hace que las reacciones de alilación procedan a través de un estado de transición abierto antiperiplanar.⁴² De esta manera, el alil tributil estaño se aproximará al C=O por la cara menos impedida. Admitiendo que no existan diferencias sustanciales entre la reactividad de **III'** y **III''** cuando la reacción se produzca a través de los estados de transición abiertos, la relación *syn/anti* obtenida vendrá determinada por la concentración relativa de las especies precursoras, que a su vez dependerá de la de los enolatos (*E*)-**II'** y (*Z*)-**II'**, cuya velocidad de protonación debe ser también muy similar. Las interacciones estéricas del catalizador Yb(OTf)₃ con el anillo aromático, presentes en (*Z*)-**II'** determinara una mayor estabilidad de (*E*)-**II'** y, por tanto, una mayor proporción, lo que se traducirá en la formación mayoritaria del compuesto (*S,S*)-*syn* (Esquema 3.38).

⁴¹ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Heterocycles* **1982**, *18*, 357.

⁴² a) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107. b) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Ishihara, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2239.



Esquema 3.38

Respecto a la adición radicalica a enonas de tipo I, se puede concluir que: a) la adición de radicales etilo y radicales secundarios y terciarios alquílicos se produce con rendimientos y diastereoselectividades que van de moderados a buenos (70:30 – 92:8) para las enonas alquílicas (**21-22**); b) los radicales primarios, incluso los estabilizados, no dan la adición; c) solo los yoduros de alquilo son efectivos como fuente radicalica; y d) en general, estas reacciones se producen mejor en ausencia de propagadores de cadena (como el Bu_3SnH).

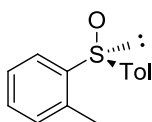
Por otra parte, hay que destacar que se ha conseguido, un método de adición radicalica de radicales terciarios y etílicos al doble enlace, acoplado con la alilación, del (*S*)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propenal **26**, generando dos centros estereogénicos con buenas diastereoselectividades (rd. 85:15 – 96:4) y rendimientos (58-61%).

3.4. PARTE EXPERIMENTAL

3.4.1. SÍNTESIS DE SUSTRATOS DE PARTIDA

3.4.1.1. Síntesis de (S)-1-2-(p-tolilsulfinil)bencilcetonas

(S)-1-Metil-2-(p-tolilsulfinil)benceno.⁴³



En un matraz de 3 bocas provisto de un refrigerante de reflujo y embudo de adición con regulador de presión, se pesa magnesio (27.5 mmol). El matraz se calienta a vacío, se purga con una corriente de argón y a través del embudo de adición se añade gota a gota una disolución de 1-bromo-2-metilbenceno (3.5 ml, 28.9 mmol) en éter etílico anhidro (20 ml). Una vez que todo el magnesio ha reaccionado, la mezcla se enfría a 0 °C y se adiciona a través de una cánula sobre una disolución de *p*-toluensulfinato de mentilo (1) (8.9 g, 30.20 mmol) en THF anhidro (200 ml) a -78 °C. La mezcla se mantiene a dicha temperatura durante 3 h, transcurridas las cuales se hidroliza con una disolución de NH₄Cl (150 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con DCM (3 x 75ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna empleando como eluyente *n*-hexano:AcOEt, 6:1. **Rdto:** 65%.

¹H-RMN: δ 7.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 17.8 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

Las cetonas **15-19**, se sintetizan siguiendo procedimientos descritos por nuestro grupo de investigación (*procedimiento A y/o B*).³⁰ Las cetonas **15-18**, han sido previamente descritas.³⁰

PROCEDIMIENTO A

Sobre una disolución de *i*Pr₂NH (3.08 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón a 0 °C, se adiciona *n*BuLi (2.07 mmol, 2.5 M en hexano) y se agita a esta temperatura durante 15 min. A continuación, se enfría a -78 °C y se adiciona vía cánula una disolución de (S)-1-Metil-2-(p-tolilsulfinil)benceno en THF anhidro (7 ml) a -78 °C. La mezcla, que adquiere un color morado intenso, se agita a -78°C durante 20 min antes de ser añadida vía cánula sobre el correspondiente ester etílico (15 mmol) a -78 °C.

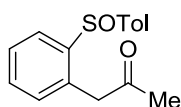
⁴³ García Ruano, J. L.; Aleman, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, 5, 677.

Después de 30 min, se hidroliza la mezcla con una disolución saturada de NH_4Cl (20 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con DCM (3 x 15ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

PROCEDIMIENTO B

Sobre una disolución de $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (3.08 mmol) en THF anhidro (10 ml) bajo atmósfera de argón a 0°C , se adiciona $n\text{BuLi}$ (2.07 mmol, 2.5 M en hexano) y se agita a esa temperatura durante 15 min. A continuación, se enfría a -78°C y se adiciona vía cánula una disolución de (S)-1-metil-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno en THF anhidro (7 ml) a -78°C . La mezcla, que adquiere un color morado intenso, se agita a -78°C durante 20 min y entonces se adiciona el correspondiente nitrilo (10 mmol) a -78°C . Después de 30 min, se hidroliza la mezcla con una disolución HCl al 5% (20 ml) y se agita durante 12h, dejando que alcance temperatura ambiente. Se separan las fases y la acuosa se extrae con DCM (3 x 15ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

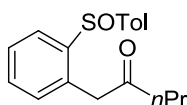
(S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]acetona.³⁰ (15)



Se obtiene siguiendo el *procedimiento A*, en presencia de acetato de etilo como electrófilo. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto:** 80%.

¹H-RMN: δ 7.75 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 7.45-7.32 (m, 4H), 7.18 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 5.4, 3.2$ Hz, 1H), 3.99 y 3.87 (sistema AB, $J = 17.5$ Hz, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

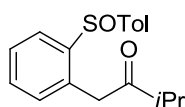
(S)-1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]pentan-2-ona.³⁰ (16)



Se obtiene siguiendo el *procedimiento A*, en presencia de butanoato de etilo como electrófilo. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 80%.

¹H-RMN: δ 7.25 (dd, $J = 5.8, 3.6$ Hz, 1H), 7.46-7.34 (m, 4H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 5.6, 3.4$ Hz, 1H), 3.98 y 3.84 (sistema AB, $J = 17.4$ Hz, 2H), 2.36-2.29 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 1.50 (sx, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

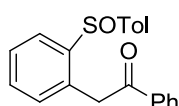
(S)-1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]butan-2-ona.³⁰ (17)



Se obtiene siguiendo el *procedimiento A*, en presencia de isobutanoato de etilo como electrófilo. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 80%.

¹H-RMN: δ 7.71 (m, 1H), 7.45 y 7.25 (sistema AA'BB', 4H), 7.39-7.37 (m, 2H), 7.13 (m, 1H), 4.12 y 3.97 (sistema AB, *J* = 17.4 Hz, 2H), 2.68 (sp, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

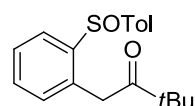
(S)-1-Fenil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]etanona.³⁰ (18)



Se obtiene siguiendo el *procedimiento B*, en presencia de benzonitrilo como electrófilo. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 85%.

¹H-RMN: δ 7.92 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 7.83 (m, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 7.45-7.40 (m, 6H), 7.20-7.18 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.60 y 4.48 (sistema AB, *J* = 17.4 Hz, 2H), 2.30 (s, 3H).

(S)-3,3-Dimetil-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]butan-2-ona. (19)

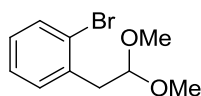


Se obtiene siguiendo el *procedimiento A*, en presencia de pivalato de etilo como electrófilo. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 60%.

¹H-RMN: δ 7.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.52 – 7.47 (m, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.36 y 4.15 (sistema AB, *J* = 17.7 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

3.4.1.2. Síntesis de (S)-1-alkuil(ó aril)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-onas (enonas tipo I) y del (S)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-al.

1-Bromo-2-(2,2-dimetoxietil)benceno.⁴⁴



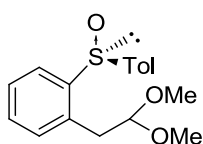
A una disolución de 1-bromo-2-(2-metoxivinil)benceno (2.88 g, 13.5 mmol) en MeOH (27 ml) se adiciona el ácido *p*-toluenosulfónico (67 mg) y se calienta a reflujo durante 65 h. A continuación, se deja enfriar la disolución a temperatura ambiente y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos se lavan con una disolución de NaOH 2N (2 x 13 ml) y H₂O (13 ml), y

⁴⁴ Wünsch. *Arch. Pharm.* **1990**, 323, 493.

se secan sobre Na_2SO_4 anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el producto se utiliza sin posterior purificación. **Rdto:** 87% (aceite amarillo).

$^1\text{H-RMN}$: δ 7.73-6.93 (m, 4H), 4.67 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.40 (s, 6H), 3.08 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

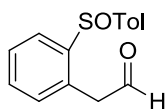
(S)-1-(2,2-Dimetoxietil)-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno.³⁰



Sobre una disolución de 1-bromo-2-(2,2-dimetoxietil)benceno (1.0 g, 4.1 mmol) en THF anhidro (4 ml) enfriada a $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y bajo atmósfera de argón, se adiciona *n*-BuLi (4.1 mmol, 2.5 M en hexano), adquiriendo la disolución un color anaranjado. Pasados 45 min, esta disolución se adiciona vía cánula a una disolución de *p*-toluenosulfonato de mentilo (**1**) (1.0 g, 3.4 mmol) en THF anhidro (2ml) a $-78\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla se agita 5-6 h a la misma temperatura (a partir de 3.5 g de *p*-toluenosulfonato de mentilo (**1**), es necesario aumentar la temperatura a $-60\text{ }^\circ\text{C}$ para obtener una buena conversión) y posteriormente se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl (2 ml). La fase orgánica se separa y la acuosa es extraída con CH_2Cl_2 (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre MgSO_4 anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida y el residuo es purificado por cromatografía en columna empleando como eluyentes *n*-hexano:AcOEt, 4:1, y después de eluir el mentol, *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto:** 71% (aceite amarillo).

$^1\text{H-RMN}$: δ 7.81 (m, 1H), 7.43 y 7.17 (sistema AA'BB', 4H), 7.39-7.34 (m, 3H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.04 (dd, J = 14.5 y 5.3 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 14.1 y 5.7 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H).

(S)-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]acetaldehído.³⁰ (**20**)



Sobre *(S)*-1-(2,2-dimetoxietil)-2-(*p*-tolilsulfinil)benceno (243 mg, 0.79 mmol) se adiciona ácido fórmico (1.49 ml, 39.5 mmol) a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. La mezcla se hidroliza con una disolución saturada de NaHCO_3 y la fase orgánica es evaporada a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna empleando como eluyente *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto:** cuantitativo (aceite amarillo).

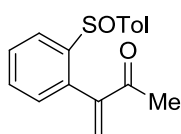
$^1\text{H-RMN}$: 9.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.45 y 7.40 (m, 4H), 7.22-7.13 (m, 3H), 3.91 (dd, J = 17.4, 1.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 17.4, 1.6 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

La síntesis de los compuestos carbonílicos insaturados **21-26** se ha llevado a cabo siguiendo un método descrito por nuestro grupo de investigación (*procedimiento C*).²⁹ Las cetonas **21-24**, han sido previamente descritas.²⁹

PROCEDIMIENTO C

En un tubo sellado, se adiciona una disolución acuosa de Me₂NH al 40% (2.4 - 4.8 eq.) y de HCHO (2.2 - 4.4 eq.) al 37% en acetonitrilo (0.07-0.08 M). Esta disolución se sumerge en el baño del aparato de ultrasonidos y se sonica durante 5 min. Posteriormente se adiciona una disolución del correspondiente compuesto carbonílico (**15-20**) en acetonitrilo, tras lo que la mezcla se sonica y se calienta a 85 °C durante periodos de 1.5 h. Tanto el numero de periodos de sonicación como el de equivalentes y la concentración, se indicarán en cada caso. Transcurrido el tiempo indicado, se adiciona H₂O, se separan las fases y la acuosa se extrae con AcOEt. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano, AcOEt, 2:1).

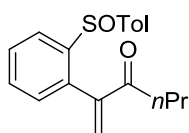
(S)-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]but-3-en-2-ona.²⁹ (**21**)



Se obtiene a partir de la cetona **15**, siguiendo el *procedimiento C*, en presencia de 2.4 eq. de Me₂NH y 2.2 eq. de CH₂O, una concentración de 0.08 M en acetonitrilo y durante 2 periodos. **Rdto:** 90% (aceite incoloro)

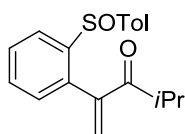
¹H-RMN: δ 7.80 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

(S)-2-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]hex-1-en-3-ona.²⁹ (**22**)



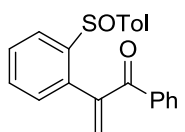
Se obtiene a partir de la cetona **16**, siguiendo el *procedimiento C*, en presencia de 2.4 eq. de Me₂NH y 2.2 eq. de CH₂O, una concentración de 0.07 M en acetonitrilo y durante 2 periodos. **Rdto:** 90% (aceite incoloro)

¹H-RMN: δ 7.84 (dd, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.56 -7.41 (m, 4H), 7.21 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 2.70-2.40 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.60 (m, 4H), 0.89 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

(S)-4-Metil-2-[2-(p-Tolilsulfinil)fenil]pent-1-en-3-ona.²⁹ (23)

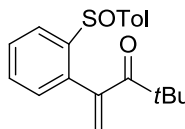
Se obtiene a partir de la cetona **17**, siguiendo el *procedimiento C*, en presencia de 4.8 eq. de Me₂NH y 4.4 eq. de CH₂O, una concentración de 0.07 M en acetonitrilo y durante 2 periodos. **Rdto:** 89% (aceite incoloro)

¹H-RMN: δ 7.80 (dd, *J* = 7.2, 2.0 Hz, 1H), 7.57 -7.42 (m, 4H), 7.23 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J* = 7.0 Hz, *J* = 2.0 Hz, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.8 (s, 1H), 3.27 (sp, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

(S)-1-Fenil-2-[2-(p-Tolilsulfinil)fenil]prop-1-en-1-ona.²⁹ (24)

Se obtiene a partir de la cetona **18**, siguiendo el *procedimiento C*, en presencia de 2.4 eq. de Me₂NH y 2.2 eq. de CH₂O, una concentración de 0.07 M en acetonitrilo y durante 3 periodos. **Rdto:** 94% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 7.8 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.52- 7.22 (m, 8H), 7.15 (m, 2H), 6.10 (s, 1H), 6.07 (s, 1H), 2.36 (s, 3H).

(S)-4,4-Dimetil-2-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]pent-1-en-3-ona. (25)

Se obtiene a partir de la cetona **19**, siguiendo el *procedimiento C*, en presencia de 4.8 eq. de Me₂NH y 4.4 eq. de CH₂O, una concentración de 0.07 M en acetonitrilo y durante 4 periodos. **Rdto:** 56% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ - 46.3 (c 0.7, CHCl₃).

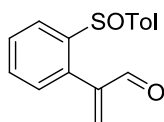
¹H-RMN: δ 7.91–7.82 (m, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.28-7.24 (m, 3H), 6.03 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 2.38 (s, 3H), 1.29 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 208.2, 146.5, 144.3, 141.4, 141.3, 138.4, 131.3, 130.0, 129.8, 129.5, 126.4, 125.7, 125.4, 44.8, 28.0, 21.4.

EM (ESI +): 349 (M⁺+Na, 100), 327 (M⁺+1, 55).

EMAR (ESI +): Calculada 327.1413
(C₂₀H₂₃O₂S) Encontrada 327.1407.

(S)-2-[2-(p-Tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-al. (26)



Se obtiene a partir del aldehído **20**, siguiendo el *procedimiento C*, en presencia de 2.4 eq. de Me₂NH y 2.2 eq. de CH₂O, una concentración de 0.08 M en acetonitrilo y durante 2 periodos. El producto se usa sin posterior purificación. **Rdto:** 86% (aceite amarillo)

[α]_D²⁰ - 94.5 (c 1.1, CHCl₃).

IR (NaCl): 3324, 2930, 1718 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 9.64 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.54 – 7.37 (m, 4H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 6.49 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 2.31 (s, 3H).

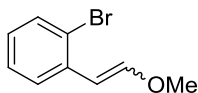
¹³C-RMN: δ 191.8, 146.9, 144.4, 141.5, 141.1, 138.7, 133.7, 131.2, 130.3, 129.9, 129.8, 125.8, 21.4.

EM (ESI +): *m/z* 293 (M⁺+Na, 24), 271 (M⁺+1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 271.0787
(C₁₆H₁₅O₂S) Encontrada 271.0753.

3.4.1.3. Síntesis de (S)-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-ona (enonas tipo II).

*1-Bromo-2-(2-metoxivinil)benceno.*⁴⁵



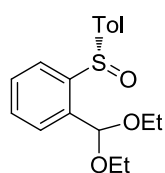
Sobre un matraz de 2 bocas bajo atmósfera de argón enfriado a -10 °C, que contiene una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (5 g, 15.6 mmol) en THF anhidro (20 ml), se adiciona *terc*-butóxido potásico (2.0 g, 18.2 mmol) bajo una campana de argón sin dejar que la temperatura aumente de -10 °C. Una vez terminada la adición, la suspensión adquiere un color rojo intenso. A continuación, se añade gota a gota desde un embudo de adición una disolución de *o*-bromobenzaldehído (1.42 ml, 12.2 mmol) en THF anhidro (8 ml), sin que la temperatura se eleve de -10 °C, desapareciendo paulatinamente la coloración. Después de agitarse durante 16 h a temperatura ambiente, la mezcla se hidroliza con H₂O (16 ml), la fase orgánica se separa y la acuosa es extraída con éter de petróleo (3 x 20 ml). El disolvente se evapora a presión reducida, al residuo se le añaden

⁴⁵ Lai, C.-Y.; Mak, W.-L.; Chan, E. Y. Y.; Sau, Y.-K.; Zhang, Q.-F.; Lo, S. M. F.; Williams, I. D.; Leung, W.-H. *Inor. Chem.* **2003**, 42, 5863.

MeOH (20 ml) y H₂O (20 ml), y se vuelve a extraer con éter de petróleo (3 x 2 ml). Los extractos orgánicos se secan sobre Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se evapora a presión reducida para dar el producto como una mezcla 50:50 de los isómeros *cis* y *trans*, que se utiliza en el paso siguiente sin purificar. **Rto:** 90% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 8.13 (dd, *J* = 7.5, 2.0 Hz), 7.72 y 6.79 (m, 3H (*cis*) + 4H (*trans*), Ar y CH isómero *trans*), 6.27 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, isómero *cis*), 6.13 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H, isómero *trans*), 5.65 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, isómero *cis*), 3.75 (s, 3H), 3.72 (s, 3H, OCH₃).

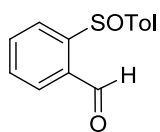
(S)-1-(Dietoximetil)-2-(p-tolilsulfinil)benceno.⁴⁵



Sobre una disolución de 1.29 g (5 mmol) de 1-bromo-2-(dietoximetil)benceno en THF anhidro (30 ml), enfriada a -78 °C en atmósfera de argón, se adicionan 2 ml (5 mmol) de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) y se agita durante 30 minutos. La disolución resultante se adiciona lentamente mediante cánula bajo presión positiva de argón, sobre una disolución de 1.11 g (3.85 mmol) de [1*R*, 2*S*, 5*R*, 5*S*]-*p*-toluensulfinato de mentilo y 0.58 g (5 mmol) de tetrametiletilendiamina (TMEDA) en THF anhidro (60 ml) enfriada a -78 °C en atmósfera de argón. La mezcla resultante se agita durante 30 minutos y se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na₂SO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano:AcOEt, 2:1). **Rdto:** 93% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.94 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.57-7.42 (m, 2H), 7.54 y 7.21 (sistema AA'BB', 4H), 5.73 (s, 1H), 3.74-3.44 (m, 4H), 2.34 (s, 3H), 1.26 (t, *J* 6.8, 3H), 1.09 (t, *J* 6.8, 3H).

(S)-2-(p-Tolilsulfinil)benzaldehído.⁴⁶ (27)



Sobre una disolución de 1.27 g (4.0 mmol) de (S)-1-(dietoximetil)-2-(p-tolilsulfinil)benceno en una mezcla de acetona (100 ml) y agua (7 ml) se añaden 0.70 g (2.78 mmol) de *p*-toluenosulfonato de piridinio (PPTS). La mezcla resultante se agita a 50 °C durante 3 h y el disolvente se elimina a presión reducida hasta sequedad. El residuo se disuelve en una mezcla de CH₂Cl₂ (100 ml) y agua (25 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml).

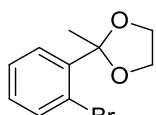
⁴⁶ García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Cardenas, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 1963.

Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se obtiene con un grado de pureza suficiente para ser empleado en la siguiente etapa sin purificación. **Rdto:** 98% (sólido amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ - 238 (c 1.0, CHCl_3)

$^1\text{H RMN}$: δ 9.97 (s, 1H), 8.51 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.69 (dt, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 7.57 y 7.16 (sistema AA'BB', 4H), 2.32 (s, 3H).

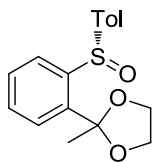
2-(2-Bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano.³²



Una mezcla de 1-(2-bromofenil)etanona (16.97 ml, 25.05 g, 125.80 mmol), *p*-TSOH (1.20 g, 6.29 mmol) y etano-1,2-diol (10.52 ml, 11.72 g, 188.76 mmol) se disuelve en tolueno (300 ml). La disolución resultante se calienta a reflujo durante 2h, tras lo que se adiciona H_2O (200 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con AcOEt (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre MgSO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. Se utiliza en el paso siguiente sin purificar. **Rdto:** 93%.

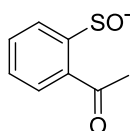
$^1\text{H RMN}$: δ 7.55 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.61 (s, 2H), 1.65 (s, 3H).

*(S)-2-Metil-2-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)-1,3-dioxolano*.³²



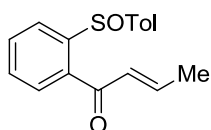
Sobre una disolución de 2-(2-bromofenil)-2-metil-1,3-dioxolano (6.08 g, 25 mmol) en THF anhidro (125 ml), enfriada a -78°C en atmósfera de argón, se adicionan 15.6 ml (25 mmol) de *n*-BuLi (2.5 M en hexano) y se agita durante 40 minutos. Sobre la disolución resultante se adiciona una disolución de 6.47 g (22 mmol) de [1*R*, 2*S*, 5*R*, *SS*]-*p*-toluensulfinato de mentilo y 3.73 ml (25 mmol) de tetrametiletilendiamina (TMEDA) en THF anhidro (160 ml) enfriada a -78°C . La mezcla resultante se agita durante 3 h y se hidroliza con disolución saturada de NH_4Cl (100 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con éter dietílico. Los extractos orgánicos combinados se secan sobre Na_2SO_4 y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano:AcOEt, 2:1). **Rdto:** 58%.

$^1\text{H RMN}$: δ 9.34 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.56-7.40 (m, 5H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.02-3.95 (m, 1H), 3.73 (m, 2H), 3.18-3.02 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.47 (s, 3H).

(S)-1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]etanona.³² **(29)**

Sobre una disolución del 2-metil-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-1,3-dioxolano (6.9 g, 23 mmol) en acetona (500 ml) y H₂O (200 ml), se adiciona PTSA (2.6 g, 13.7 mmol). Después de 3 h, se adiciona más PTSA y se calienta a reflujo. Tras 4 h a reflujo, se adiciona H₂O (200 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con AcOEt (3x200ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El producto se purifica por cromatografía en columna (*n*-hexano:AcOEt, 2:1). **Rdto:** 95%.

¹H RMN: δ 8.59 (dd, *J* = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.7, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (td, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H), 2.31 (s, 3H).

(*E,S*)-1-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]but-2-en-1-ona.³¹ **(28)**

Sobre una disolución del aldehído **27** (1.65 mmol) en THF anhidro (10 ml) a -78°C y bajo atmosfera de argón, se adiciona una disolución de bromuro de (*E*)-prop-1-en-1-il magnesio (3.3 mmol) en THF anhidro (3 ml). Tras 5 h a dicha temperatura, se hidroliza con disolución saturada de NH₄Cl (10 ml). Se separan las fases y la acuosa se extrae con DCM (3x5 ml). Los extractos orgánicos combinados se secan sobre MgSO₄ y el disolvente se elimina a presión reducida. El crudo se purifica por cromatografía en columna (DCM:AcOEt, 7:1). Entonces, sobre una disolución en DCM de la mezcla de alcoholes alílicos epímeros, se adiciona MnO₂ (16 mmol) y se mantiene la agitación a temperatura ambiente durante 36 h. A continuación, la mezcla se filtra a través de Celita, se elimina el disolvente a presión reducida y el producto se purifica por cromatografía en columna (DCM:AcOEt, 5:1). **Rdto:** 82% (sólido amarillo).

[α]_D²⁰ - 259 (*c* 1.1, CH₃Cl).

IR (KBr): 3060, 2919, 2361, 1663, 1617, 1439, 1300, 1224, 1022, 920, 810, 764.

¹H-RMN: δ 8.45-8.42 (m, 1H), 7.80-7.75 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.58-7.52 (m, 1H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.97 (dq, *J* = 15.4, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (dq, *J* = 15.4, 1.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 (dd, *J* = 7.0, 1.5 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 190.2, 148.6, 147.4, 143.6, 140.9, 135.4, 133.1, 130.1, 129.6, 129.3, 127.9, 126.3, 125.4, 21.4, 18.8.

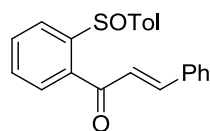
EM (ESI +): *m/z* 285 (*M*⁺+1, 100), 227 (10)

Análisis elemental: calculado para C₁₇H₁₆O₂S: C, 71.80; H, 5.67; S, 11.28; encontrado: 71.83; H, 5.74; S, 11.13.

PROCEDIMIENTO D

Sobre una disolución de HMDSLi (0.7 mmol, 1M THF) en THF anhidro (6 ml) bajo atmosfera de argón y a temperatura ambiente, se adiciona una disolución de la cetona **29** (0.58 mmol) en THF anhidro (2 ml) y se mantiene 20 min antes de adicionar el aldehído correspondiente (0.65 mmol). Tras 3h de reacción, la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (2 ml). La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae (3x10 ml DCM), se lava (2x10 ml NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO₄). El disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica. El eluyente empleado se especifica en cada caso.

(*S*, *E*)-3-Fenil-1-(2-(*p*-tolilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-ona. (**30**)



Se obtiene por reacción de la cetona **29** con benzaldehído siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía, *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 78% (aceite amarillo).

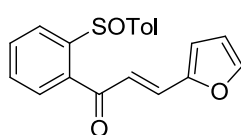
[α]_D²⁰ + 443 (*c* 0.3, CH₃Cl).

¹H-RMN: δ 8.52-8.47 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.86-7.79 (m, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.66-7.57 (m, 4H), 7.42 (dd, *J* = 5.0, 1.7 Hz, 3H), 7.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.29 (s, 2H).

¹³C-RMN: δ 190.1, 148.8, 146.5, 143.8, 140.9, 135.9, 134.5, 133.1, 131.0, 130.1, 129.6, 129.1, 129.0, 128.6, 126.4, 125.5, 122.4, 21.2.

EM (ESI +): *m/z* 369 (*M*⁺+Na, 39), 347 (*M*⁺+1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 347.1076
(C₂₂H₁₉O₂S) Encontrada 347.1083.

(S, E)-3-(Furan-2-il)-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]prop-2-en-1-ona. (31)

Se obtiene por reacción de la cetona **29** con el furfural siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía, *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 60% (aceite amarillo).

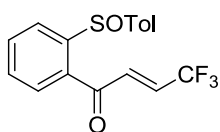
$[\alpha]_D^{20} + 516$ (*c* 1.0, CH₃Cl).

¹H-RMN: δ 8.50 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.52 (dd, *J* = 3.4, 1.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H).

¹³C-RMN: δ 189.1, 151.3, 148.8, 145.5, 143.9, 140.9, 135.6, 135.2, 132.0, 130.1, 129.6, 129.2, 126.4, 125.4, 119.2, 117.2, 112.9, 21.3.

EM (ESI +): *m/z* 359 (M^+ + Na, 83), 337 (M^+ + 1, 100).

EMAR (ESI+): Calculada 337.0892
(C₂₀H₁₇O₃S) Encontrada 337.0890.

(E,S)-4,4,4-Trifluoro-1-[2-(p-tolilsulfinil)fenil]but-2-en-1-ona.³¹ (32)

Sobre una disolución de HMDSLi (0.31 mmol, 1 M en heptano) en THF anhidro (0.5 ml), bajo atmosfera de argón, se adiciona gota a gota una disolución de la cetona **29** (0.31 mmol) en THF anhidro (2.5 ml). La mezcla resultante, se agita durante 20 min y posteriormente se adiciona TMSCl (0.372 mmol) y se agita durante 3 h más. Después de ese tiempo, se elimina el disolvente a presión reducida y sobre el residuo se añade DCM seco (2.5 ml), y se adiciona 1,1-bis(dimetilamino)-2,2,2-trifluoroetano (0.23 mmol) and BF₃·OEt₂ (0.23 mmol) a 0°C y bajo atmosfera de argón. Tras la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance la temperatura ambiente y se agita durante 3h. Entonces, se adiciona una disolución saturada de NaHCO₃ (5 ml). La fase orgánica se separa, y la acuosa se extrae (3x5 ml DCM), se lava (10 ml NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO₄). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica (*n*-hexano:AcOEt, 1:1). **Rdto**: 65% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (Chiralcel IC, 0.8 mL/min, *i*-PrOH/hexano 30/70, λ = 254 nm, *t_R* = (S) 24.7 min, (R) 27.6 min) siendo del 98%.

P.f. 102-104°C

[α]_D²⁰ + 228 (c 0.96, CH₃Cl).

IR (KBr): 3090, 2924, 1736, 1680, 1303, 1277, 1211, 1019, 863.

¹H-RMN: δ 8.59 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.94-7.86 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 3H), 7.40 (dq, J = 15.6, 1.9 Hz, 1H), 7.26-7.17 (m, 2H), 6.72 (dq, J = 15.6, 6.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H).

¹³C-RMN: δ 187.4, 149.9, 143.2, 141.4, 134.6, 133.2, 131.7, 131.2, 130.5 (c), 130.4, 130.1, 129.7, 126.7, 125.9, 21.33

EM (ESI +): m/z 699 (2M⁺ +Na, 98), 361 (M⁺ +Na, 90), 339 (M⁺ +1, 100).

| | |
|---|----------------------|
| EMAR (ESI +): | Calculada 339.0661 |
| (C ₁₇ H ₁₄ F ₃ O ₂ S) | Encontrada 339.0655. |

Análisis elemental: calculado para C₁₇H₁₃F₃O₂S: C, 60.35; H, 3.90; S, 9.48; encontrado: 60.12; H, 4.10; S, 9.34.

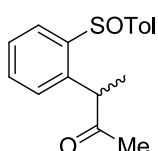
3.4.2. ADICIÓN RADICÁLICA CONJUGADA A (S)-1-ALQUIL(Ó ARIL)-2-[2-(*p*-TOLILSULFINIL)FENIL]PROP-2-EN-1-ONAS

PROCEDIMIENTO E

Se prepara una disolución del correspondiente compuesto carbonílico α,β -insaturado (0.1 mmol) y el ác. de Lewis (0.11 mmol) en una mezcla THF:DCM (1:1, 0.05M), bajo atmosfera de argón y se agita durante 30 min. a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se pone a la temperatura indicada en cada caso, y posteriormente se adiciona el yoduro de alquilo (0.5 mmol), Et₃B (0.6 mmol, 1M en hexano) y O₂ (5 ml, vía jeringa). Cuando la reacción se completa (TLC) se adiciona AcOH (1 mmol) y tras 10 min de reacción la mezcla se extrae (3x10 ml DCM), se lava (2x10 ml NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO₄). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

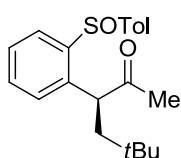
PROCEDIMIENTO F. Condiciones reductoras (en presencia de Bu_3SnH)

Se prepara una disolución del correspondiente compuesto carbonílico α,β -insaturado (0.1 mmol) y el ác. de Lewis (0.11 mmol) en una mezcla THF:DCM (1:1, 0.05M), bajo atmosfera de argon y se agita durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, la mezcla se mantiene a la temperatura indicada en cada caso y posteriormente se adiciona el yoduro de alquilo (0.5 mmol), hidruro (0.25 mmol), Et_3B (0.6 mmol, 1M en hexano) y O_2 (5 ml, vía jeringa). Cuando la reacción se completa (TLC) se adiciona Et_2O (2-3 ml). Las fases se separan y la fase acuosa se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml) y finalmente se seca ($MgSO_4$). El disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida. El residuo se filtra a través de una columna cromatográfica corta (Silica:KF, 9:1), realizando un primer lavado con *n*-hexano (150 ml), y extrayendo posteriormente el crudo de reacción completamente con $AcOEt$ (100 ml). El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

(3S) y (3R)-3-{2-[(S)-*p*-Tolilsulfinil]fenil}butan-2-ona.³⁰ (33A + 33B)

Se obtiene a partir de la cetona **21**, siguiendo el *procedimiento F* a temperatura ambiente y en presencia de $Yb(OTf)_3$ y Bu_3SnH , como una mezcla diastereisomérica 70:30 (esquema 3.23).

¹H-RMN: δ 7.95 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, **A**), 7.90 (dd, $J = 7.5, 1.5$ Hz, 1H, **B**), 7.45-7.37 (m, 4H), 7.19-7.05 (m, 3H), 4.25 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H, **B**), 4.14 (c, $J = 6.8$ Hz, 1H, **A**), 2.31 (s, 3H), 1.93 (s, 3H, **A**), 1.63 (s, 3H, **B**), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, **B**), 0.94 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, **B**).

(S)-5,5-Dimetil-3-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}hexan-2-ona. (34aA)

Se obtiene por adición de *t*Bul a la cetona **21**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de $Yb(OTf)_3$, como una mezcla diastereisomérica 92:8. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: $AcOEt$, 2:1. **Rdto**: 71% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 34.7$ (c 1.9, $CHCl_3$).

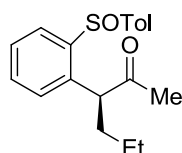
¹H-RMN: δ 8.09-8.06 (m, 1H), 7.54-7.42 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 3H), 4.11 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.23 (dd, $J = 14.0, 7.9$ Hz, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.42 (dd, $J = 14.1, 4.0$ Hz, 1H), 0.88 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 205.5, 141.6, 140.7, 140.6, 137.2, 130.4, 129.4, 127.5, 127.1, 126.2, 124.6, 48.9, 45.8, 30.2, 28.9, 28.0, 20.4.

EM (ESI +): *m/z* 362 (*M*⁺+Na, 21), 343 (*M*⁺+1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 343.1732
(C₂₁H₂₇O₂S) Encontrada 343.1725.

(S)-3-{2-[(S)-*p*-Tolilsulfinil]fenil}hexan-2-ona. (34bA)



Se obtiene por adición de EtI a la cetona **21**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereoisomérica 70:30. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 65% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ + 51.6 (c 0.7, CH₃Cl).

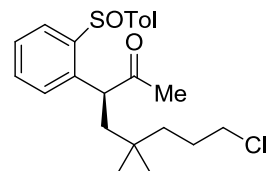
¹H-RMN: δ 8.04-8.01 (m, 1H), 7.53-7.43 (m, 4H), 7.29-7.25 (m, 2H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.42-1.20 (m, 2H), 1.13-1.01 (m, 1H), 0.83 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 207.2, 142.9, 142.1, 141.7, 138.0, 131.8, 130.2, 128.5, 128.1, 126.8, 126.5, 53.1, 35.3, 29.2, 21.4, 20.8, 14.0.

EM (ESI +): *m/z* 337 (*M*⁺+Na, 33), 315 (*M*⁺+1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 315.1413
(C₁₉H₂₃O₂S) Encontrada 315.1399

(S)-8-Cloro-5,5-dimetil-3-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}octan-2-ona. (34cA)



Se obtiene por adición de 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano a la cetona **21**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereoisomérica 90:10. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 78% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 24.6$ (c 1.4, CH₃Cl).

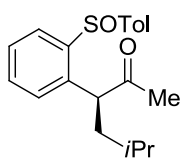
¹H-RMN: δ 8.09-8.06 (m, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 3H), 4.11 (dd, *J* = 4.0, 7.6 Hz, 1H), 3.45 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.28 (dd, *J* = 7.8, 14.3 Hz, 1H), 1.77-1.64 (m, 2H), 1.47 (s, 3H), 1.38-1.21 (m, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H).

¹³C-RMN: δ 206.4, 142.7, 141.8, 141.6, 138.2, 131.5, 130.4, 128.5, 128.5, 127.2, 125.7, 49.4, 45.8, 44.8, 39.7, 33.5, 29.0, 27.5, 27.4, 27.3, 21.5.

EM (ESI +): *m/z* 405 (*M*⁺+1, 100), 315 (41).

EMAR (ESI +): Calculada 405.1649
(C₂₃H₃₀ClO₂S) Encontrada 405.1634.

(S)-5-Metil-3-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}hexan-2-ona. (34dA)



Se obtiene por adición de *i*PrI a la cetona **21**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla 90:10 de los aductos **34d** (rd 87:13) y **34c** (procedente de la adición de etilo) (rd 70:30). El crudo se purifica por cromatografía en columna, obteniéndose una mezcla 80:20 no separable de los aductos **34dA** y **34cA** (mayoritario de adición de etilo). Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. El diastereoisómero **34dA** se caracteriza a partir de la mezcla obtenida. **Rdto. global:** 72%.

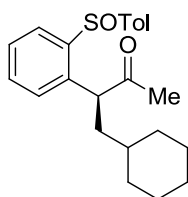
¹H-RMN: δ 8.07-8.04 (m, 1H), 7.52-7.45 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 3H), 4.15 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.86 (m, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.49-1.37 (m, 1H), 0.90 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 206.5, 142.3, 142.1, 141.6, 137.2, 131.1, 129.7, 127.9, 127.6, 125.8, 125.3, 50.9, 41.9, 28.6, 25.5, 22.2, 22.1, 20.9.

EM (ESI +): *m/z* 351 (*M*⁺+Na, 37), 329 (*M*⁺+1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 329.1569.
(C₂₀H₂₅O₂S) Encontrada 329.1566.

(S)-4-Ciclohexil-3-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}butan-2-ona. (34eA)



Se obtiene como único diastereoisómero por adición de Cyl a la cetona **21**, siguiendo el *procedimiento F* a -78°C y en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ y cHexilSiH_3 . El aducto es purificado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. **Rdto:** 30% (aceite incoloro).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} + 6.9$ (c 0.75, CH_3Cl).

^1H -RMN: δ 8.06-8.03 (m, 1H), 7.53-7.44 (m, 4H), 7.29-7.19 (m, 3H), 4.19 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.93 (dt, $J = 7.4, 13.8$ Hz, 1H), 1.74-1.60 (m, 4H), 1.58 (s, 3H), 1.39 (dt, $J = 13.8, 6.5$ Hz, 1H), 1.17-1.06 (m, 4H), 0.89-0.83 (m, 3H).

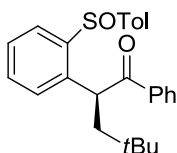
^{13}C -RMN: δ 206.2, 141.5, 141.3, 140.8, 136.9, 130.6, 129.3, 127.5, 127.1, 125.7, 125.0, 49.7, 39.9, 34.4, 32.5, 32.4, 28.1, 25.4, 25.1, 25.0, 20.4.

EM (ESI +): m/z 391 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 12), 369 ($\text{M}^+ + 1$, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 369.1882

($\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{S}$) Encontrada 369.1886

(S) y (R) 4,4-Dimetil-1-fenil-2-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}pentan-1-ona. (35aA + 35aB)



Se obtiene por adición de *t*Bul a la cetona **24**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, como mezcla diastereisomérica 80:20. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereisomérica 80:20. **Rdto. global:** 65% (aceite incoloro).

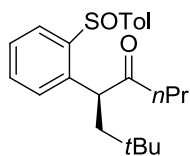
^1H -RMN: δ 8.01-7.98 (m, 1H, **A**), 7.85-7.82 (m, 1H, **A**), 7.65-7.62 (m, 1H, **B**), 7.48-7.02 (m, 11H), 5.37 (dd, $J = 2.9, 9.6$ Hz, 1H, **B**), 5.08 (dd, $J = 4.4, 8.1$ Hz, 1H, **A**), 2.51 (dd, $J = 9.6, 14.0$ Hz, 1H, **B**), 2.36 (dd, $J = 8.0, 14.0$ Hz, 1H, **A**), 2.35 (s, 3H), 1.70 (dd, $J = 4.4, 14.0$ Hz, 1H, **A**), 1.28 (dd, $J = 2.9, 14.0$ Hz, 1H, **B**), 0.87 (s, 9H, **A**), 0.71 (s, 9H, **B**).

^{13}C -RMN: δ 199.2, 142.0, 141.7, 141.5, 141.2, 141.0, 141.0, 139.9, 138.8, 136.5, 133.3, 132.9, 131.9, 131.5, 130.1, 130.0, 129.1, 128.9, 128.8, 128.7, 128.4, 128.3, 128.3, 128.2, 127.4, 127.0, 126.3, 126.2, 48.0, 47.6, 44.6, 43.8, 31.9, 31.6, 30.2, 30.0, 21.4, 21.3.

EM (FAB⁺): m/z 405 ($M^+ + 1$, 100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 405.1888.
(C₂₆H₂₉O₂S) Encontrada 405.1890.

(S)-7,7-Dimetil-5-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}octan-4-ona. (36aA)



Se obtiene por adición de *t*BuI a la cetona **22** siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereoisomérica 92:8. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 80% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 28.4$ (c 1.4, CH₃Cl).

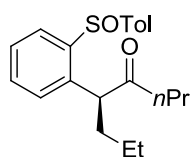
¹H-RMN: δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.54-7.40 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 3H), 3.99 (dd, $J = 8.3, 3.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.98 (dd, $J = 14.1, 8.3$ Hz, 1H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 1H), 1.27-1.12 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.54 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 208.5, 142.7, 141.8, 141.4, 138.3, 131.3, 130.4, 128.5, 128.0, 127.6, 125.4, 49.3, 47.0, 43.9, 31.2, 29.9, 21.4, 16.7, 13.2.

EM (ESI +): m/z 393 ($M^+ + Na$, 16), 371 ($M^+ + 1$, 100).

EMAR (ESI+): Calculada 371.2039
(C₂₃H₃₁O₂S) Encontrada 371.2023.

(S) y (R)-5-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}octan-4-ona. (36bA + 36bB)



Se obtiene por adición de EtI a la cetona **22**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como mezcla diastereoisomérica 70:30. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereoisomérica 70:30. **Rdto. global**: 78% (aceite incoloro)

$[\alpha]_D^{20} + 24.6$ (c 1.4, CH₃Cl).

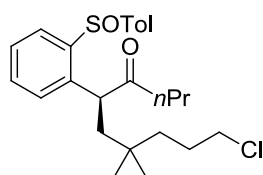
¹H-RMN: δ 8.07-8.04 (m, 1H, **A**), 7.98-7.95 (m, 1H, **B**), 7.51-7.43 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 3H), 4.14 (dd, *J* = 9.0, 4.8 Hz 1H, **B**), 4.06 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H, **A**), 2.38 (s, 3H), 2.34-2.23 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.7-1.63 (m, 1H), 1.50-1.02 (m, 5H), 0.84 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, **A**), 0.78 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H, **B**), 0.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, **B**), 0.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, **A**).

¹³C-RMN: δ 209.2, 209.0, 142.8, 142.7, 142.2, 141.8, 137.9, 131.6, 131.6, 130.2, 130.1, 128.5, 128.2, 128.0, 126.8, 126.5, 126.0, 125.9, 52.5, 52.4, 44.7, 43.9, 35.6, 34.6, 21.4, 21.1, 20.8, 17.1, 16.8, 14.0, 13.5, 13.5.

EM (ESI +): *m/z* 365 (M^+ +Na, 22), 343 (M^+ +1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 343.1726
(C₂₁H₂₇O₂S) Encontrada 343.1698

(S)-10-Cloro-7,7-dimetil-5-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}decan-4-ona. (36cA)



Se obtiene por adición de 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano a la cetona **22**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereisomérica 90:10. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado

diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 79% (aceite incoloro).

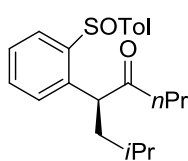
[α]_D²⁰ + 44.0 (*c* 0.85, CH₃Cl).

¹H-RMN: δ 8.12-8.09 (m, 1H), 7.56-7.41 (m, 4H), 7.31-7.21 (m, 3H), 4.02 (dd, *J* = 3.7, 8.1 Hz, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.30 (dd, *J* = 14.1, 8.1 Hz, 1H), 1.75-1.60 (m, 2H), 1.45-1.18 (m, 7H), 0.87 (s, 3H), 0.83 (s, 3H), 0.55 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 208.4, 142.8, 141.7, 141.5, 138.2, 131.4, 130.4, 128.5, 128.1, 127.6, 125.5, 48.8, 45.9, 45.1, 43.9, 39.8, 33.5, 27.5, 27.3, 21.4, 16.7, 13.3.

EM (ESI +): *m/z* 451 (M^+ +Na, 19), 433 (M^+ +1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 433.1962
(C₂₅H₃₄O₂SCl) Encontrada 433.1908.

(S) y (R)-7-Metil-5-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}octan-4-ona. (36dA + 36dB)

Se obtiene por adición de *i*PrI a la cetona **22**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como diastereoisomérica 85:15. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

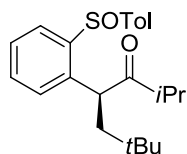
Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereoisomérica 85:15. **Rdto. global:** 60% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.09-8.07 (*m*, 1H, **A**), 7.88-7.85 (*m*, 1H, **B**), 7.51-7.43 (*m*, 4H), 7.28-7.19 (*m*, 3H), 4.33 (*dd*, *J* = 5.0, 9.4 Hz, 1H, **B**), 4.06 (*t*, *J* = 7.0 Hz, 1H, **A**), 2.38 (*s*, 3H), 2.35 (*m*, 1H), 2.08-1.87 (*m*, 1H), 1.74-1.14 (*m*, 6H), 0.90 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 3H, **A**), 0.85 (*d*, *J* = 6.4 Hz, 3H, **A**), 0.77 (*t*, *J* = 7.4 Hz, 3H, **B**), 0.76 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 3H, **B**), 0.71 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 3H, **B**), 0.58 (*t*, *J* = 7.5 Hz, 3H, **A**).

¹³C-RMN: δ 208.4, 208.3, 143.2, 142.9, 142.8, 142.6, 142.3, 142.1, 141.8, 141.5, 138.8, 138.2, 138.0, 132.1, 131.9, 131.8, 130.6, 128.9, 128.8, 128.6, 128.4, 127.5, 126.9, 126.8, 126.7, 125.9, 51.1, 51.0, 43.0, 41.8, 26.7, 26.4, 23.4, 23.2, 22.9, 22.5, 17.4, 17.1, 14.4, 13.7.

EM (ESI +): *m/z* 379 (M⁺ + Na, 6), 357 (M⁺ + 1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 357.1882
(C₂₂H₂₉O₂S) Encontrada 357.1831

(S) y (R)-2,6,6-Trimetil-4-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}heptan-3-ona. (37aA + 37aB)

Se obtiene por adición de *t*Bul a la cetona **23**, siguiendo el *procedimiento E* a temperatura ambiente y en presencia de Yb(OTf)₃, como mezcla diastereoisomérica 68:32. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereoisomérica 65:35. **Rdto. global:** 61% (aceite incoloro)

¹H-RMN: δ 8.08-8.06 (*m*, 1H, **A**), 7.72-7.69 (*m*, 1H, **B**), 7.56-7.37 (*m*, 5H), 7.31-7.28 (*m*, 2H, **A**), 7.14-7.12 (*m*, 2H, **B**), 4.66 (*dd*, *J* = 9.5, 2.5 Hz, 1H, **B**), 4.21 (*dd*, *J* = 9.0, 3.1 Hz, 1H, **A**), 2.85-2.76 (*m*, 1H, **B**), 2.49 (*dd*, *J* = 14.0, 9.5, Hz 1H, **B**), 2.40 (*s*, 3H), 2.32 (*dd*, *J* = 14.0, 8.9 Hz, 1H, **A**), 1.77-1.62 (*m*, 1H, **A**), 1.39 (*dd*, *J* = 14.0, 2.9 Hz, 1H, **A**), 126-1.20 (*m*, 1H, **B**),

1.17 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, **B**), 0.89 (s, 9H, **A**), 0.86 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, **B**), 0.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 3H, **A**), 0.75 (s, 9H, **B**), 0.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, **A**).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 212.5, 212.4, 142.5, 141.8, 141.6, 138.8, 131.8, 131.6, 130.2, 130.0, 128.6, 128.3, 128.1, 127.1, 126.2, 125.9, 48.4, 46.9, 45.9, 40.7, 40.4, 31.2, 30.0, 29.8, 21.4, 21.3, 19.4, 19.2, 18.6, 18.4.

EM (ESI +): m/z 393 ($M^+ + \text{Na}$, 28), 371 ($M^+ + 1$, 100).

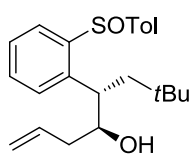
EMAR (ESI +): Calculada 371.2039
($\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{O}_2\text{S}$) Encontrada 371.2029.

3.4.3. ADICIÓN RADICÁLICA CONJUGADA Y ALILACIÓN DEL (S)-2-[2-(*p*-TOLILSULFINIL)FENIL]PROP-2-EN-1-AL (26).

PROCEDIMIENTO G

Se prepara una disolución del aldehído **26** (0.1 mmol) e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.11 mmol) en una mezcla THF:DCM (1:1, 0.05M), bajo atmósfera de argón y se agita durante 30 min. A continuación, se enfría a 0°C y se adiciona el yoduro alquílico correspondiente (0.5 mmol), Et_3B (0.6 mmol, 1M en hexano) y O_2 (5 ml, via jeringa). Tras 30 min de reacción, se adiciona hidruro de tributil estaño (0.12 mmol) y se mantiene a 0°C durante 5 horas. Una vez transcurrido este tiempo se adiciona AcOH (1 mmol). Tras 10 min de reacción, se extrae (3x10 mL DCM), se lava (2x10 mL NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO_4). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica, utilizando el eluyente indicado en cada caso.

(4S,5S) -7,7-Dimetil-5-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}oct-1-en-4-ol. (39a-syn)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 96:4 por adición de *t*Bul siguiendo el *procedimiento G*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna, y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 60% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 37.8 (c 1.4, CH_3Cl)

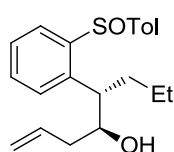
¹H-RMN: δ 8.05-8.02 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 4H), 7.25-7.23 (m, 3H), 5.48-5.34 (m, 1H), 5.01-4.88 (m, 2H), 3.19-3.16 (m, 1H), 2.91 (s ancho, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.81-1.73 (m, 4H), 0.79 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 143.4, 142.3, 142.1, 141.7, 135.0, 130.8, 130.1, 128.7, 127.4, 127.2, 125.4, 117.9, 73.9, 43.9, 41.4, 39.4, 31.1, 30.1, 21.4.

EM (ESI +): *m/z* 371 (*M*⁺+1, 100), 353 (28).

EMAR (ESI +): Calculada 371.2045
(C₂₃H₃₁O₂S) Encontrada 371.2047

(4*S*,5*S*)-5-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}oct-1-en-4-ol. (39*b*-*syn*)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 85:15 por adición de EtI siguiendo el *procedimiento G*. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna, y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 58% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ - 50.3 (c 1.25, CH₃Cl)

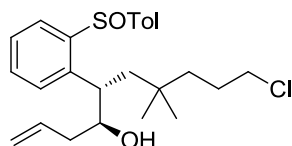
¹H-RMN: δ 8.00-7.07 (m, 1H), 7.49-7.43 (m, 4H), 7.37-7.34 (m, 1H), 7.25-7.22 (m, 2H), 5.62-5.48 (m, 1H), 5.02-4.87 (m, 2H), 3.43 (s ancho, 1H), 3.19-3.12 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 1.86-1.75 (m, 2H), 1.36-1.42 (m, 2H), 1.03-0.95 (m, 2H), 0.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 143.5, 142.0, 141.8, 141.7, 135.4, 131.4, 130.0, 128.4, 127.3, 126.7, 126.1, 117.8, 73.2, 45.4, 38.9, 33.7, 21.3, 20.3, 14.3.

EM (ESI +): *m/z* 343 (*M*⁺+1, 100), 325 (39).

EMAR (ESI +): Calculada 343.1732
(C₂₁H₂₇O₂S) Encontrada 343.1731

(4*S*,5*S*)-10-Cloro-7,7-dimetil-5-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}dec-1-en-4-ol. (39*c*-*syn*)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 90:10 por adición de 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano siguiendo el

procedimiento G. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 61% (aceite incoloro)

$[\alpha]_D^{20}$ - 46.8 (*c* 0.5, CH₃Cl).

¹H-RMN: δ 8.04-8.03 (m, 1H), 7.53 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 2H), 5.47-5.34 (m, 1H), 5.02-4.87 (m, 2H), 3.28-3.24 (m, 2H), 3.18 (s ancho, 1H), 2.95 (s ancho, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.83-1.67 (m, 5H), 1.34-1.17 (m, 3H), 0.79 (s, 3H), 0.77 (s, 3H).

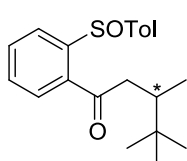
¹³C-RMN: δ 143.2, 142.3, 142.3, 141.6, 135.0, 130.9, 130.9, 128.7, 127.5, 127.2, 125.4, 118.1, 73.8, 45.7, 41.8, 40.9, 39.5, 39.4, 33.4, 27.9, 27.8, 27.7, 21.4.

EM (ESI +): *m/z* 433 (M⁺+1, 100), 415 (22).

EMAR (ESI +): Calculada 433.1968
(C₂₅H₃₄O₂SCI) Encontrada 433.1962.

3.4.4. ADICIÓN RADICÁLICA CONJUGADA A (S)-1-[2-(*p*-TOLILSULFINIL)FENIL]-2-ALQUEN-1-ONAS

(*R*) y (*S*)-3,4,4-Trimetil-1-{2-[(*S*)-*p*-tolilsulfinil]fenil}pentan-1-ona. (40aA + 40aB)



Se obtiene por adición de *t*Bul a la cetona **28**, siguiendo el *procedimiento E* a -78°C y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereisomérica 80:20. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. Se caracteriza como una mezcla diastereisomérica 80:20. **Rdto. global**: 70% (aceite amarillo)

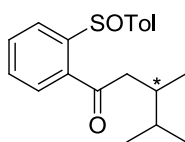
¹H-RMN: δ 8.56 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67–7.55 (m, 3H), 7.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.09 (dd, *J* = 15.4, 2.9 Hz, 1H, **B**), 2.96 (dd, *J* = 15.7, 2.9 Hz, 1H, **A**), 2.66–2.43 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.95-1.84 (m, 1H), 0.90 (s, 9H, **B**), 0.87 (s, 9H, **A**), 0.73 (m, 3H).

¹³C-RMN (**A**): δ 200.7, 148.6, 143.9, 140.8, 134.9, 134.7, 133.4, 130.0, 129.5, 129.4, 126.7, 126.5, 125.4, 41.9, 39.3, 32.9, 27.2, 21.2, 14.9.

EM (ESI +): m/z 365 ($M^+ + Na$, 82), 343 ($M^+ + 1$, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 343.1692
($C_{21}H_{27}O_2S$) Encontrada 343.1707.

(R) y (S)-3,4-Dimetil-1-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}pentan-1-ona. (40bA + 40bB)



Se obtiene por adición de *i*PrI a la cetona **28**, siguiendo el *procedimiento E* a -78°C y en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, como una mezcla diastereisomérica 80:20. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. Se caracteriza como una mezcla diastereisomérica 80:20. **Rdto. global:** 65%

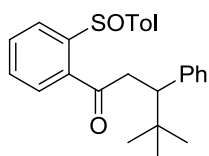
^1H -RMN: δ 8.56 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.60 (dt, $J = 12.1, 6.7$ Hz, 3H), 7.16 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.95 (dd, $J = 15.4, 4.5$ Hz, 1H, **B**), 2.85 (dd, $J = 15.7, 4.9$ Hz, 1H, **A**), 2.67 (dd, $J = 15.7, 8.8$ Hz, 1H, **A**), 2.59 (dd, $J = 15.5, 9.0$ Hz, 1H, **B**), 2.31 (s, 3H), 2.05-1.89 (m, 1H), 1.55-1.43 (m, 1H), 0.87-0.81 (m, 6H), 0.76-0.73 (m, 3H).

^{13}C -RMN (A**):** δ 200.4, 148.7, 143.9, 140.8, 140.8, 134.8, 134.6, 133.4, 133.4, 130.1, 129.6, 126.6, 125.4, 43.6, 35.4, 32.3, 19.8, 19.8, 18.3, 18.2.

EM (ESI +): m/z 351 ($M^+ + Na$, 35), 329 ($M^+ + 1$, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 329.1569
($C_{20}H_{25}O_2S$) Encontrada 329.1577.

(R) y (S)-4,4-Dimetil-3-fenil-1-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}pentan-1-ona. (41aA + 41aB)



Se obtiene por adición de *t*Bul a la cetona **30**, siguiendo el *procedimiento E* a -78°C y en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, como una mezcla diastereisomérica 90:10. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. El diastereoisómero mayoritario se caracteriza a partir de la mezcla obtenida. **Rdto. global:** 63% (aceite amarillo).

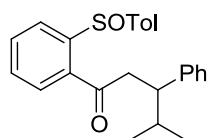
¹H-RMN: δ 8.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 7.19-7.10 (m, 8H), 3.47 (dd, *J* = 17.3, 10.9 Hz, 1H), 3.16-3.08 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 0.87 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 198.7, 147.3, 142.8, 140.7, 139.7, 134.0, 132.2, 128.9, 128.4, 128.3, 128.1, 126.7, 126.4, 125.4, 124.1, 50.5, 39.5, 28.7, 27.0, 20.3.

EM (ESI +): *m/z* 427 (*M*⁺ + Na, 63), 405 (*M*⁺ + 1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 405.1836
(C₂₆H₂₉O₂S) Encontrada 405.1843.

(3R) y (3S)-4-Metil-3-fenil-1-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}pentan-1-ona. (41bA + 41bB)

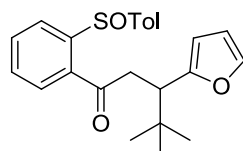


Se obtiene por adición de *i*PrI a la cetona **30**, siguiendo el *procedimiento E* a -78°C y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereisomérica 50:50. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereisomérica 50:50. **Rdto. global:** 30% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 8.47-8.44 (m, 1H), 7.82-7.73 (m, 2H), 7.59-7.45 (m, 4H), 7.21-7.01 (m, 6H), 3.38-2.96 (m, 3H), 2.31 (s, 3H, **A**), 2.28 (s, 3H, **B**), 1.87-1.75 (m, 1H), 0.96 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, **A**), 0.87 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, **B**), 0.76-0.71 (m, 3H).

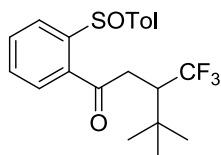
(R) y (S)-3-(Furan-2-il)-4,4-dimetil-1-{2-[(S)-*p*-tolilsulfinil]fenil}pentan-1-ona. (42aA + 42aB)



Se obtiene por adición de *t*Bul a la cetona **30**, siguiendo el *procedimiento E* a -78°C y en presencia de Yb(OTf)₃, como una mezcla diastereisomérica 50:50. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros.

Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. Se caracteriza como una mezcla diastereisomérica 50:50. **Rdto. global:** 34% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 8.47-8.39 (m, 1H), 7.86-7.74 (m, 2H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.20-7.07 (m, 3H), 6.16-6.13 (m, 1H), 5.93 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, **A**), 5.79 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, **B**), 3.65-3.40 (m, 2H), 3.21-3.08 (m, 1H), 2.31 (s, 3H, **A**), 2.29 (s, 3H, **B**), 0.95 (s, 9H, **A**), 0.91 (s, 9H, **B**).

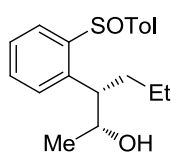
(R) y (S)-4,4-Dimetil-1-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}-3-(trifluorometil)pentan-1-ona. (43aA + 43aB)

Se obtiene por adición de tBul a la cetona **30**, siguiendo el *procedimiento E* a -78°C y en presencia de $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, como una mezcla diastereisomérica 50:50. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. Se caracteriza como una mezcla diastereisomérica 50:50. **Rdto. global:** 46% (aceite amarillo).

$^1\text{H-RMN}$: δ 8.54-8.45 (m, 1H), 7.89-7.76 (m, 2H), 7.57-7.49 (m, 3H), 7.09 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 3.23-2.79 (m, 3H), 2.31 (s, 3H, **A**), 2.30 (s, 3H, **B**), 1.04 (s, 9H, **A**), 0.90 (s, 9H, **B**).

3.4.5. REACCIONES DE REDUCCIÓN Y DESULFINILACIÓN*PROCEDIMIENTO H. Reducción con DIBALH.*

Se prepara una disolución de la correspondiente cetona (0.14 mmol) e $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.15 mmol) en 3 mL de THF anhidro bajo atmósfera de argón y se agita a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, la mezcla se enfría a -78°C y sobre ella se adiciona DIBALH (0.2 mmol, 1M en heptano) manteniendo la agitación a dicha temperatura durante 6 h, realizando en ese tiempo tres adiciones extras de DIBALH (0.20 mmol) cada dos horas. Posteriormente, la mezcla se hidroliza con HCl (10%). La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae (3x10 mL DCM), se lava (2x10 mL NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO_4). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida. El producto se purifica mediante columna cromatográfica con el eluyente indicado en cada caso.

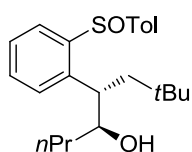
(2R,3S)-3-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}-hexan-2-ol. (44b-anti)

Se obtiene por reducción de la cetona **34bA**, siguiendo el *procedimiento H*, como una mezcla diastereisomérica 70:30. **Rdto. global:** 82%. El diastereoisómero mayoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 63% (aceite incoloro).

$^1\text{H-RMN}$: δ 7.84-7.81 (m, 1H), 7.52-7.47 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 2H), 3.77-3.66 (m, 1H), 3.29-3.21 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.14 (s ancho, 1H), 1.65-1.43 (m, 2H), 1.19 (d, $J = 6.2$, 3H), 0.89-0.76 (m, 2H), 0.75-0.69 (m, 3H).

¹³C-RMN: δ 144.5, 143.4, 141.7, 141.1, 132.0, 129.8, 127.7, 127.3, 127.2, 125.5, 71.7, 47.8, 34.9, 21.9, 21.3, 20.2, 14.3.

(4S,5S)-7,7-Dimetil-5-{2-[(S)-p-tolilsulfinil]fenil}-octan-4-ol. (47a-syn)



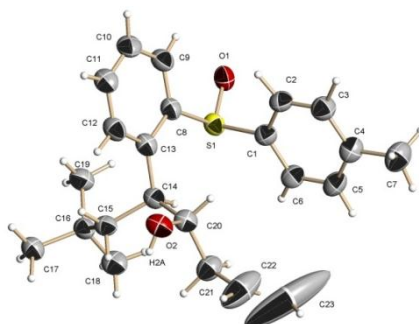
Se obtiene por reducción de la cetona **36aA** siguiendo el *procedimiento H*, como una mezcla diastereoisomérica 70:30. **Rdto global:** 80%. El diastereoisómero minoritario es separado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto:** 28% (sólido blanco)

[α]_D²⁰ - 31.4 (c 0.5, CH₃Cl).

¹H-RMN: δ 8.05-8.03 (*m*, 1H), 7.51-7.42 (*m*, 5H), 7.25-7.22 (*m*, 2H), 3.15-3.12 (*m*, 1H), 2.86 (*m*, 1H), 2.36 (*s*, 3H), 1.83-1.65 (*m*, 2H), 1.18-1.01 (*m*, 2H), 1.00-0.80 (*m*, 2H), 0.79 (*s*, 9H), 0.73 (*t*, *J* = 7.3 Hz, 3H).

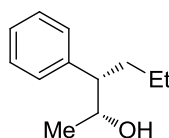
¹³C-RMN: δ 143.9, 142.1, 141.7, 130.8, 130.1, 128.5, 127.3, 127.2, 125.6, 75.3, 43.7, 42.0, 37.0, 31.1, 30.1, 21.4, 19.7, 13.8.

ORTEP.



PROCEDIMIENTO I. Desulfinilación.

Sobre una disolución del correspondiente alcohol (0.214 mmol) en THF anhidro (1.6 ml), bajo atmósfera de argón y a -78 °C, se adiciona *t*BuLi (0.85 mmol). Después de 30 min, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl (2 ml). La fase orgánica se separa y la acuosa se extrae (3x10 ml DCM), se lava (2x10 ml NaCl sat.), y finalmente se seca (MgSO₄). El disolvente orgánico se elimina a presión reducida y el producto se purifica mediante columna cromatográfica con el eluyente indicado en cada caso.

(2R,3S)-3-Fenilhexan-2-ol. (45)

Se obtiene por tratamiento del alcohol **44b-anti** con *t*BuLi, siguiendo el *procedimiento I*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1.

Rdto: 84% (aceite incoloro).

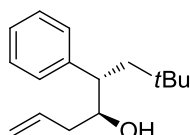
$[\alpha]_D^{20} + 9.6$ (c 0.5, CH₃Cl).

¹H-RMN: δ 7.36-7.31 (*m*, 2H), 7.24-7.20 (*m*, 3H), 3.95-3.86 (*m*, 1H), 2.55-2.48 (*m*, 1H), 1.71-1.60 (*m*, 2H), 1.20 (*d*, *J* = 6.25 Hz, 3H), 1.17-1.08 (*m*, 2H), 0.85 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 141.6, 128.9, 128.5, 126.7, 71.3, 53.9, 34.1, 21.2, 20.7, 14.1.

EM (ESI +): *m/z* 201 (*M*⁺ + Na, 34), 161 (30), 149 (49), 105 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 201.1249
(C₁₂H₁₈ONa) Encontrada 201.1240.

(2S,3S)-7,7-Dimetil-5-feniloct-1-en-4-ol. (46-syn)

Se obtiene por tratamiento del alcohol **39a-syn** con *t*BuLi, siguiendo el *procedimiento I*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1.

Rdto.: 70% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 2.2$ (c 1.1, CH₃Cl).

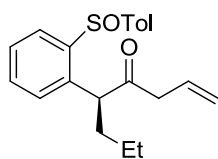
¹H-RMN: δ 7.33-7.27 (*m*, 2H), 7.23-7.18 (*m*, 3H), 5.85-5.70 (*m*, 1H), 5.13-5.03 (*m*, 2H), 3.65-3.55 (*m*, 1H), 2.76-2.68 (*m*, 1H), 2.15-2.09 (*m*, 1H), 1.97-1.85 (*m*, 2H), 1.77-1.68 (*m*, 1H), 0.76 (*s*, 9H).

¹³C-RMN: δ 144.1, 135.3, 128.8, 128.2, 126.3, 118.2, 75.1, 48.6, 44.5, 39.3, 31.1, 30.1.

EM (ESI +): *m/z* 201 (*M*⁺ + Na, 60), 173 (100).

EMAR (ESI+): Calculada 255.1719
(C₁₆H₂₄ONa) Encontrada 255.1726.

(*S*,5*S*)-5-[2-(*p*-Tolilsulfinil)fenil]oct-1-en-4-ona. (48bA)



Sobre una disolución de la mezcla de epímeros **39b-syn** y **39b-anti** (0.1 mmol) en DCM anhidro (2 mL), se adiciona PCC (0.142 mmol). Tras 3h de reacción, el disolvente se elimina bajo presión reducida, obteniéndose un único diastereoisomero que se purifica mediante

columna cromatográfica. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto:** 84%

¹H-RMN: δ 8.01 (dd, *J* = 7.1, 2.1 Hz, 1H), 7.48-7.45 (m, 4H), 7.29-7.20 (m, 3H), 5.68-5.62 (m, 1H), 4.99 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.76 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 1.99-1.88 (m, 1H), 1.36-1.20 (m, 2H), 1.09-1.01 (m, 1H), 0.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 207.0, 142.7, 142.2, 141.6, 137.7, 131.8, 130.2, 130.2, 128.8, 128.1, 126.6, 126.5, 118.3, 52.2, 46.4, 35.5, 21.4, 20.8, 14.0.

3.5. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Para una revisión, véase: a) Fernandez, I.; Nouredine, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. b) Garcia Ruano, J. L.; Aleman, J.; Cid, M. B.; Fernandez-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Martin, R.; Martín Castro A. M. en *Organosulfur Chemistry in Asymmetry Synthesis*. Toru. T.; Bolm, C. (Eds) Wiley-VCH: Weinheim. **2008**, p. 55.
- ² Para una revisión, véase: Srikanth, G. S. C.; Castle, S. L. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10377.
- ³ Para revisiones de, véase: a) Darmecy, V.; Renaud, P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 71. b) Schaffner, A.-P.; Renaud, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2291.
- ⁴ Kitagawa, O.; Yamada, Y.; Fujiwara, H.; Taguchi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3865.
- ⁵ Pouliot, M.; Renaud, P.; Schenk, K.; Studer, A.; Vogler, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 6037.
- ⁶ Ollivier, C.; Renaud, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 925.
- ⁷ a) Nagano, H.; Toi, S.; Matsuda, M.; Hirasawa, T.; Hirasawa, S.; Yajima, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2525. b) Nagano, H.; Hirasawa, T.; Yajima, T. *Synlett* **2000**, 1073. c) Hayen, A.; Koch, R.; Metzger, J. O. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, *39*, 2758.
- ⁸ Suárez, R. M.; Pérez Sestelo, J.; Sarandeses, L. A. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4179.
- ⁹ *Stereoselective Radical Reactions*, M. Sibi, T. R. Ternes. En *Modern Carbonyl Chemistry*, J. Otera (Ed.), WILEY-VCH Weinheim, 2000, pag. 507.
- ¹⁰ Giese, B.; Hoffmann, U.; Roth, M.; Veit, A.; Wyss, C.; Zehnder, M.; Zipse, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2445.
- ¹¹ Munakata, R.; Totani, K.; Takao, K.; Tadano, K. *Synlett* **2000**, 979.
- ¹² Sibi, M.; Jasperse, C. P.; Ji, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10779.
- ¹³ Sibi, M.; Ji, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 274.
- ¹⁴ Sibi, M.; Ji, J. J. *Org. Chem.* **1996**, *61*, 6090.
- ¹⁵ Para una revisión, véase: a) Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 107. b) Bar, G.; Parsons, A.F. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 251.
- ¹⁶ Oxazolidinonas (VII), ver: a) Sibi, M.; Ji, J.; Wu, J. H.; Gurtler, S.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9200. b) Sibi, M.; Ji, J. J. *Org. Chem.* **1997**, *62*, 3800. c) Wu, J. H.; Radinov, R.; Porter, N. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11029. d) Sibi, M. P.; Chen, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9472. e) Sibi, M. P.; Zimmerman, J.; Rheault, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4521. Imidas (VIII), ver: f) Sibi, M. P.; Petrovic, G.; Zimmerman, J.; *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2390. Pirazoles (IX), ver: g) Sibi, M. P.; Shay, J. J.; Ji, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5955. Pirazolidinonas (X), véase: h) Sibi, M. P.; Pragabaran, N. *Synlett*, **2004**, 2421. Naftosultamas (XI): i) Sibi, M. P.; Sausker, J. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 984. α -Hidroxienonas (XII), ver: j) Lee, S.; Lim, C. J.; Kim, S.; Subramaniam, R.; Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4311. 2-Piridil enonas (XIII), ver: k) Yang, Y. -H.; Sibi, M. P. *Synlett*, **2008**, 83. α -Fenilsulfonil enonas (XIV), ver: l) Lee, J. Y.; Kim, S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 4947.
- ¹⁷ Sibi, M. P.; Patil, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 1235.
- ¹⁸ Lee, S.; Kim, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4255.
- ¹⁹ Sibi, M. P.; Nad, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 9231.
- ²⁰ Zimmerman, J.; Sibi, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13346.

- ²¹ a) Chandrasekhar, S.; Narsihmulu, Ch.; Ramakrishna Reddy, N.; Srinivasa Reddy, *Tetrahedron Letters*, **2003**, *44*, 2583. b) Nozaki, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1991**, *64*, 403. c) Beraud, V.; Gnanou, Y.; Walton, J. C.; Maillard, B. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1195.
- ²² Miyabe, H.; Ueda, M.; Fujii, K.; Nishimura, A.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5618.
- ²³ a) Liu, J.-Y.; Jang, Y. -J.; Lin, W. -W.; Liu, J. -T.; Yao, C.-F. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4030. b) Zimmerman, J. R.; Manpadi, M.; Spatney, R.; Baker, A. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 8076. c) Ollivier, C.; Renaud, P.; *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1468. d) Beauseigneur, A.; Ericsson, C.; Renaud, P.; Schenk, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3778. e) Li, F.; Tartakoff, S. S.; Castle, S. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9082. f) Huddleston, R. R.; Cauble, D. F.; Krische, M. J.; *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 11. g) Maury, J.; Feray, L.; Perfetti, P.; Bertrand, M.P. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3590. h) Bazin, S.; Feray, L.; Vanthuynne, N.; Siri, D.; Bertrand, M.P. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 77.
- ²⁴ Nenajdenko, V. G.; Krasovskiy, A. L.; Balenkova, E. S. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 12481
- ²⁵ Mase, N.; Watanabe, K.; Higuchi, S.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2134.
- ²⁶ a) Toru, T.; Watanabe, K.; Tsusaka, M.; Ueno, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10464. b) Mase, N.; Watanabe, K.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7794. c) Mase, N.; Watanabe, K.; Toru, T. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3899. d) Mase, N.; Watanabe, K.; Toru, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 2957.
- ²⁷ Mase, N.; Watanabe, K.; Ueno, Y.; Toru, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 1613.
- ²⁸ a) Mase, N.; Watanabe, Y.; Toru, T.; Kakumoto, T. Hagiwara, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7083. b) Mase, N.; Wake, Y.; Watanabe, Y.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5553.
- ²⁹ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Fernández-Salas, J. A.; Maestro, M. C.; Márquez-López, P.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200.
- ³⁰ García Ruano, J.L.; Alemán, J.; Aranda, M.T.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Rodríguez-Fernández, M. M.; Maestro, M. C. *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 10067.
- ³¹ Maestro, M. C.; Fernández-Salas, J. A.; García Ruano, J. L.; Ramírez-Rodríguez, O. O.; Araya-Maturana, R. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 4129.
- ³² Novodomska, A.; Dudicova, M.; Leroux, F. R.; Colobert, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1628.
- ³³ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796.
- ³⁴ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 1245.
- ³⁵ García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 12297.
- ³⁶ Sibi, M.P.; Yang, Y.-H.; Lee, S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5349.
- ³⁷ Sibi, M. P. Rheault, T. R.; Chandramouli, S. V.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2924.
- ³⁸ Para la síntesis del 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano, véase capítulo 4, pag. 286: Fleming, F. F; Shook, B. C.; Jiang, T.; Steward, O. W. *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 737.
- ³⁹ Ya sea de la especie radicalica o del enolato de boro.

- ⁴⁰ Enolatos de iterbio: Gong, L.; Streitwieser, A. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6235. Enolatos de oro y tierras raras: Morita, M.; Drouin, L.; Motoki, R.; Kimura, Y.; Ikuo, F.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3858.
- ⁴¹ Yamamoto, Y.; Maruyama, K. *Heterocycles* **1982**, *18*, 357.
- ⁴² a) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Naruta, Y.; Maruyama, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7107. b) Yamamoto, Y.; Yatagai, H.; Ishihara, Y.; Maeda, N.; Maruyama, K. *Tetrahedron*, **1984**, *40*, 2239.
- ⁴³ Garcia Ruano, J. L.; Aleman, J.; Soriano, J. F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 677.
- ⁴⁴ Wünsch. *Arch. Pharm.* **1990**, *323*, 493.
- ⁴⁵ Lai, C.-Y.; Mak, W.-L.; Chan, E. Y. Y.; Sau, Y.-K.; Zhang, Q.-F.; Lo, S. M. F.; Williams, I. D.; Leung, W.-H. *Inor. Chem.* **2003**, *42*, 5863.
- ⁴⁶ García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Cardenas, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 1963.

Capítulo 4

Adiciones radicalicas diastereoselectivas a N-terc-butilsulfinilimas.

4.1. ANTECEDENTES

4.1.1. INTRODUCCION

Las aminas están presentes en una gran cantidad de productos naturales y biológicamente activos, por lo que su síntesis asimétrica tiene una gran importancia para el desarrollo de nuevos fármacos, como los indicados en la Figura 4.1.¹

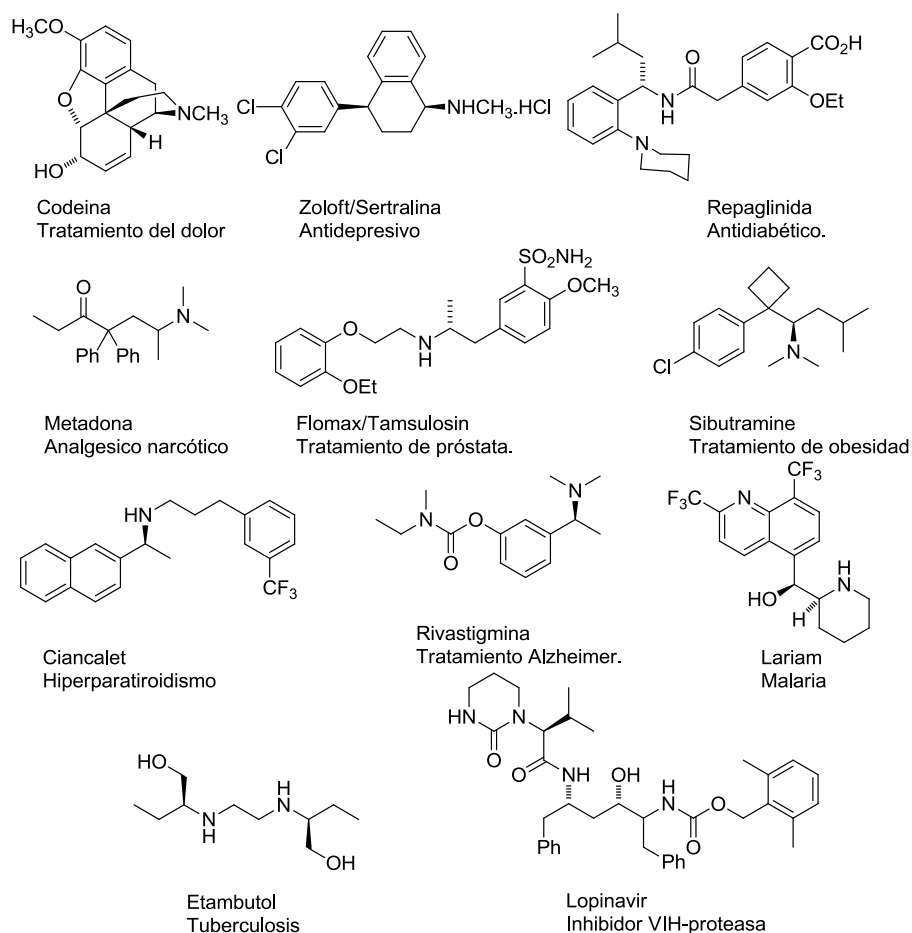
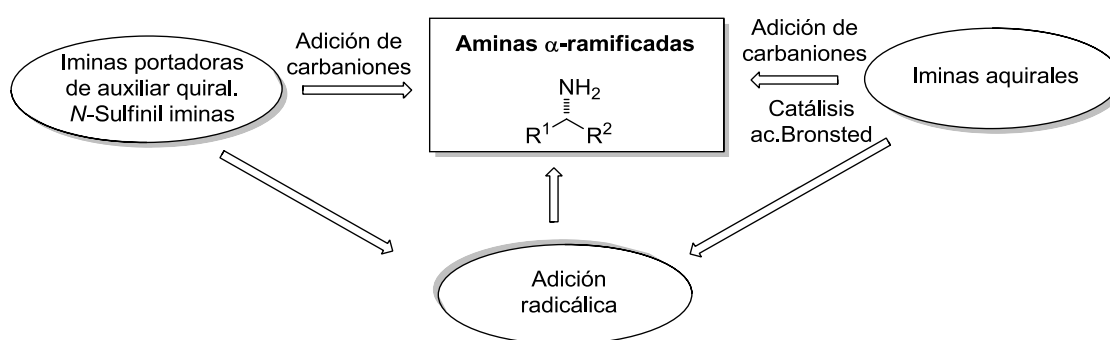


Figura 4.1

Entre las subunidades más comunes en moléculas bioactivas, productos naturales y ligandos quirales, las aminas con un estereocentro situado en posición α ocupan un

¹ *Chiral Amine Synthesis: Developments and Applications*. T. C. Nugent (Ed.); 2010, WILEY –VCH GmbH and Co. KGaA.

lugar preponderante, por lo que existe un gran interés en el desarrollo de métodos para su síntesis. La mayor parte de los métodos de preparación se realizan sobre derivados imínicos, actuando como precursores. Por eso la preparación de aminas α -ramificadas mediante la formación de un enlace carbono-carbono, se puede dividir en dos grandes grupos: a) los que implican a iminas quirales, portadoras de un auxiliar quiral y b) los que implican iminas aquirales. Dentro de estos grandes bloques las reacciones principales involucradas en estos procesos engloban: a) adiciones nucleófilas estereoselectivas de carbaniones no estabilizados, b) procesos enantioselectivos con catalizadores quirales y c) adición radicalica asimétrica, tanto sobre iminas quirales como aquirales.

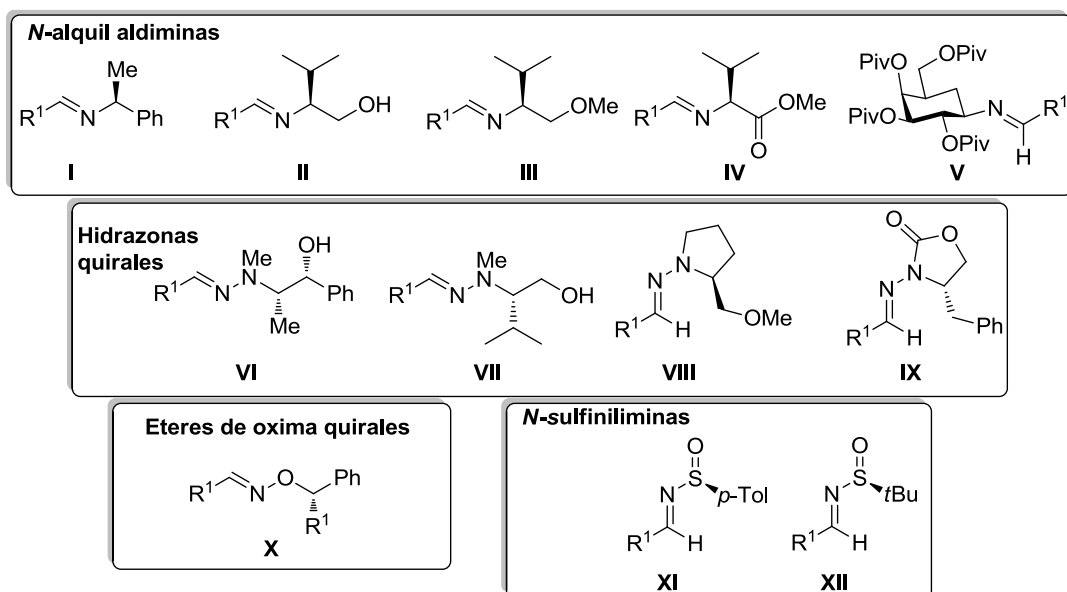


Esquema 4.1

4.1.2. IMINAS PORTADORAS DE AUXILIARES QUIRALES. ADICIÓN NUCLEÓFILA ESTERESELECTIVA DE CARBANIONES NO ESTABILIZADOS.

La preparación de aminas α -sustituidas desde el correspondiente compuesto carbonílico requiere típicamente de 3 etapas: 1) formación de la imina; 2) adición del nucleófilo y 3) eliminación del grupo protector.

La adición nucleófila a iminas portadoras de auxiliar quiral en el nitrógeno imínico supone un método seguro y eficiente para sintetizar aminas α -sustituidas. En el Esquema 4.2, se indican algunos ejemplos de especies quirales con enlaces $\text{C}=\text{N}$ que han sido utilizadas con este objetivo.



Esquema 4.2

Las adiciones de nucleófilos, tanto de organolitios como de organocupratos, a *N*-alquil iminas derivadas de la α -feniletilamina (**I**, esquema 4.2) proporcionan solo diastereoselectividades moderadas.² Sin embargo, Takahashi³ y Pridgen⁴ obtienen mejores resultados (>95:5 rd) para las adiciones de reactivos de Grignard, organolíticos o reactivos organocéricos sobre la imina **II**. La eliminación del auxiliar quiral, una vez que se ha completado la adición, se lleva a cabo en condiciones de hidrogenolisis (fenil

² a) Alvaro, G., Savoia, D., Valentinetti, M.R. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12571. b) Beuchet, P., Lemarrec, N., Mosset, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5959; c) Wang, D.K., Dai, L.X., Hou, X.L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8649; d) Wang, D.K., Dai, L.X., Hou, X.L., Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4187; e) Gao, Y.A. Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8136. f) Wakchaure, V.N., Mohanty, R.r., Shaikh, A.J., Nugent, T.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 959.

³ a) Takahashi, H., Chida, Y., Higashiyama, K., Onishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4662; b) Takahashi, H., Chida, Y., Suzuki, T., Onishi, H., Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2714; c) Takahashi, H., Suzuki, Y., Hori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2183; d) Takahashi, H., Chida, Y., Suzuki, T., Yanaura, S., Suzuki, Y., Masuda, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1659; e) Suzuki, Y. Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2895; f) Suzuki, Y. Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 31; g) Takahashi, H., Suzuki, Y., Inagaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3160.

⁴ a) Muralidharan, K.R., Mokhallalati, M.K., Pridgen, L.N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7489; b) Mokhallalati, M.K. Pridgen, L.N. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2055; c) Pridgen, L.N., Mokhallalati, M.K., and Wu, M.J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1237; d) Wu, M.J. Pridgen, L.N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1340; e) Wu, M.J. Pridgen, L.N. *Synlett*, **1990**, 636.

glicinol) o condiciones oxidantes (valinol). Para el resto de auxiliares alquílicos (iminas **IV**⁵ y **V**⁶) el alcance de la reacción se limita a las reacciones de alilación.

Las hidrazonas derivadas de hidracinas quirales como auxiliares también han sido empleadas en adiciones nucleófilas. Así, Takahashi⁷ describe las preparadas a partir de *L*-efedrina (**VI**) y *L*-valinol (**VII**), que reaccionan con magnesianos con diastereoselectividades que van de buenas a excelentes, teniendo lugar la ruptura del enlace N-N por hidrogenolisis (H₂, Pd). Las hidrazonas de RAMP y SAMP (**VIII**), desarrolladas por los grupos de Enders^{8,9} y Denmark,¹⁰ adicionan tanto organolíticos como organocéricos con rendimientos altos y un excelente diastereocontrol. En este caso la desprotección se lleva a cabo mediante hidrogenolisis, en presencia de Ni-Raney o mediante una ruptura radicalica con litio en amoníaco.

Friestad¹¹ describe la adición de alilestannanos sobre *N*-acilhidrazonas (**IX**) en presencia de tetra-alilsilano e In(OTf)₃, obteniendo buenas diastereoselectividades y rendimientos para los derivados aril-sustituídos.

Los éteres de oxima también han sido estudiados como auxiliares para las adiciones de organometálicos¹², pero las diastereoselectividades obtenidas solo son moderadas.

Las *N*-sulfinil iminas quirales **XI** y **XII** se han convertido en los últimos años en las más utilizadas para la preparación de aminas α-sustituídas.

4.1.2.1. *N*-*p*-tolilsulfinil iminas (**XI**)

Las *N*-*p*-tolilsulfinil iminas han desarrollado un papel importantísimo en la síntesis de aminas quirales durante los últimos años.¹³

⁵ Tanaka, H., Inoue, K., Pokorski, U., Taniguchi, M., Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3023.

⁶ Laschat, S. Kunz, H. *Synlett*, **1990**, 51.

⁷ a) Takahashi, H., Tomita, K., Otomasu, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 668; b) Takahashi, H., Tomita, K., Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3387; c) Takahashi, H., Inagaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 922; d) Takahashi, H. Suzuki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4295.

⁸ Para un review de SAMP y RAMP hidrazonas ver: Job, A., Janeck, C.F., Bettray, W., Peters, R., Enders, D. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2253.

⁹ Enders, D., Schubert, H., Nubling, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1986**, 25, 1109.

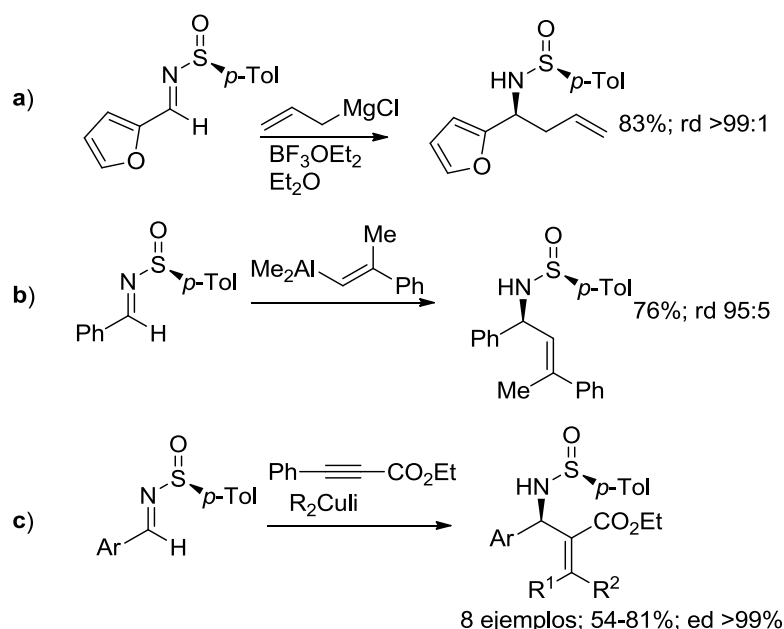
¹⁰ a) Denmark, S.E., Weber, T., Piotrowski, D.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2224; b) Denmark, S.E., Edwards, J.P., Nicaise, O. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 569.

¹¹ Friestad, G.K. Ding, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4491.

¹² a) Brown, D.S.; Gallagher, P.T.; Lightfoot, A.P.; Moody, C.J.; Slawin, A.M.Z.; Swann, E. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 11473. b) Gallagher, P.T., Lightfoot, A.P., Moody, C.J., Slawin, A.M.Z. *Synlett*, **1995**, 445.

¹³ Para una revisión, vease: a) Zhou, P.; Chen, B. -C.; Davis, F. A. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8003. b) Morton, D.; Stockman, R.A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8869.

Las reacciones de alilación llevadas a cabo sobre furil *N*-*p*-tolilsulfinil iminas (reacción a, esquema 4.3),¹⁴ o la adición de vinilaluminatos y vinilcupratos sobre *p*-tolilsulfinil iminas arílicas (reacción b y c, esquema 4.3),¹⁵ conducen a las correspondientes sulfinamidas con rendimientos de moderados a buenos y excelente diastereoselectividad.



Esquema 4.3

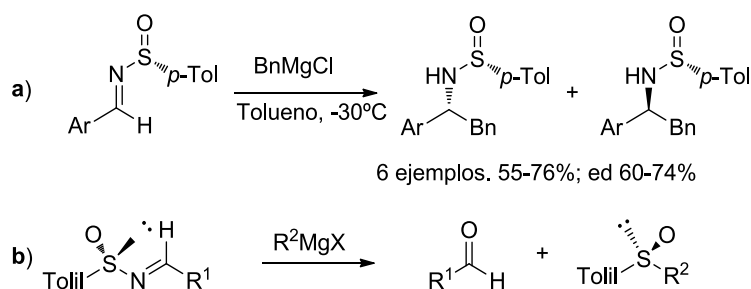
Sin embargo, cuando se llevan a cabo bencilaciones de aril *N*-*p*-tolilsulfinil iminas se obtienen diastereoselectividades solamente moderadas, si bien los rendimientos si son buenos (reacción a, esquema 4.4).¹⁶ Hay que destacar que la adición de reactivos de Grignard alquílicos y arílicos sobre las *p*-tolilsulfinilimas produce como producto no deseado el correspondiente a la adición del reactivo organometálico al átomo de azufre (reacción b, esquema 4.4),^{16,17} lo que hace poco efectivo este proceso.

¹⁴ Koriyama, Y., Nozawa, A., Hayakawa, R., Shimizu, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9621.

¹⁵ a) Vinilaluminatos: Wipf, P., Nunes, R.L., Ribe, S. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 3478. b) Vinilcupratos: Li, G.G., Wei, H.X., Whittlesey, B.R., Batrice, N.N. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1061.

¹⁶ Moreau, P., Essiz, M., Merour, J.Y., Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 591.

¹⁷ Chan, W.H., Lee, A.W.M., Xia, P.F.X., Wong, W. Y., *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 5725.



Esquema 4.4

4.1.2.2. *N-terc-butilsulfinil iminas (XII)*

Sin duda el auxiliar quiral que ha sido más utilizado en los últimos años para la síntesis de este tipo de aminas quirales es el grupo *terc*-butilsulfinilo.

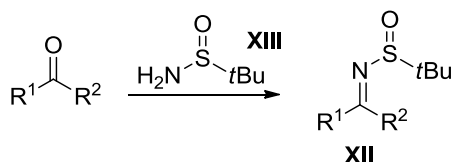
Estas sulfiniliminas, cuya síntesis fue descrita por Ellman y col.¹⁸ en 1997 por condensación de *terc*-butilsulfinamida **XIII** con el correspondiente compuesto carbonílico han dado un excelente resultado, ya que:

a) Se pueden preparar directamente a partir de aldehídos y de cetonas con muy buenos rendimientos (Esquema 4.5), y son más estables a la hidrólisis y a la tautomerización que sus análogas *N*-alquílicas, *N*-arílicas o *N*-acílicas.

b) El grupo sulfinilo unido al átomo de nitrógeno actúa como activante, aumentando la electrofilia sobre el C=N, por lo que resultan reactivas con un amplio rango de nucleófilos.

c) La capacidad de coordinación del grupo *terc*-butanosulfinilo con diferentes metales conduce a altas diastereoselectividades.

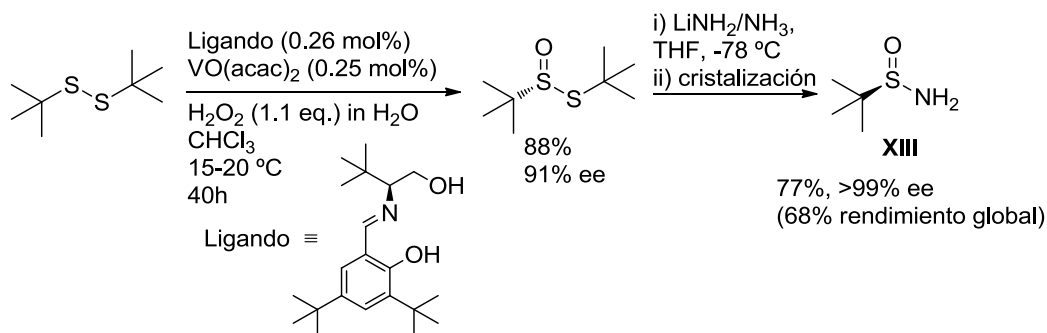
d) Aún siendo un buen grupo protector para la amina en una gran cantidad de condiciones de reacción, su desprotección en presencia de HCl resulta muy fácil y conduce a la amina libre con muy buenos rendimientos.



¹⁸ a) Para una revisión general sobre *N-terc*butil sulfiniliminas, vease: Robak. M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 3600. b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9913.

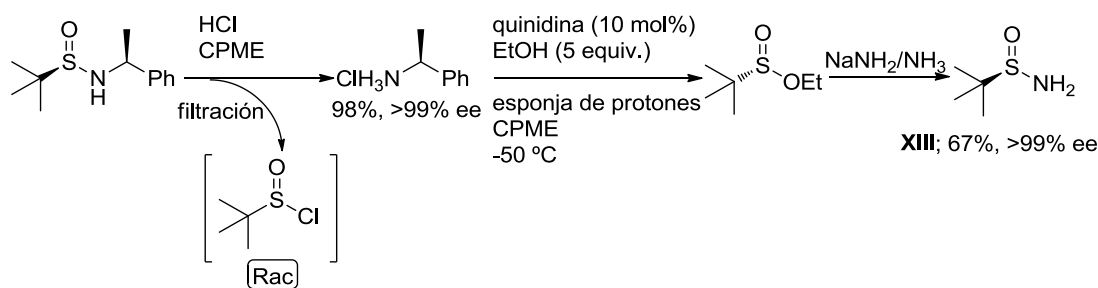
Esquema 4.5

La metodología más utilizada^{18,19} para sintetizar la *tert*-butilsulfinamida **XIII**, enantioméricamente pura que se utiliza como reactivo quiral en la preparación de las iminas, consiste en una oxidación asimétrica catalizada de *tert*-butildisulfuro, seguida de una sustitución nucleófila con amido de litio (esquema 4.6).



Esquema 4.6

También Ellman²⁰ ha descrito la recuperación de la sulfinamida **XIII** lo que supone una ventaja adicional. La clave del proceso es la ruptura del enlace C-N con HCl, en ausencia de disolventes nucleófilos, para obtener cloruro de *tert*-butilsulfinilo, que puede transformarse fácilmente en la *tert*-butilsulfinamida enantioméricamente pura con un rendimiento global del 67% (esquema 4.7).



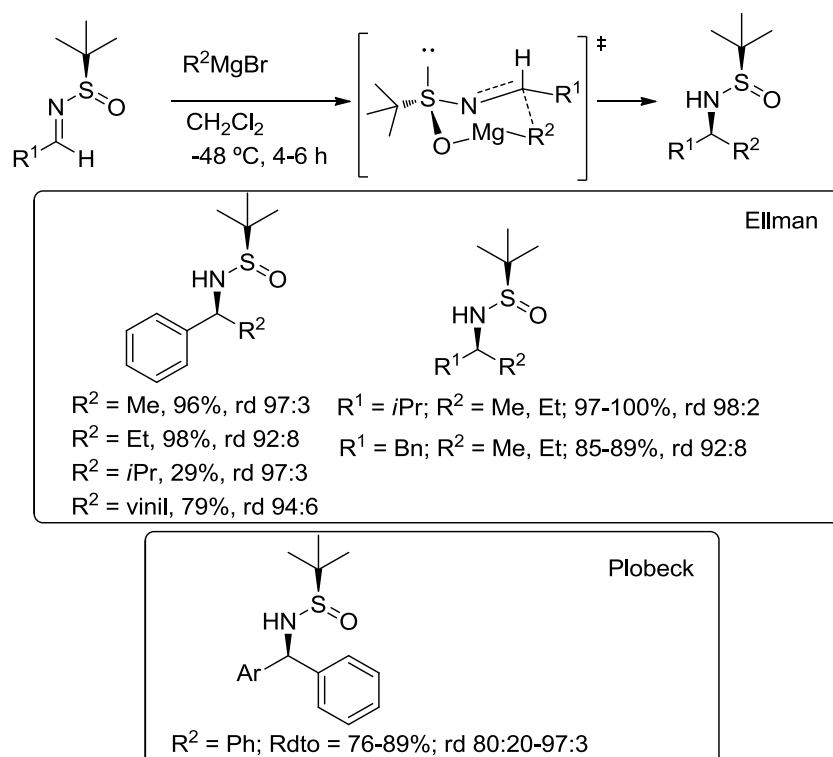
Esquema 4.7

¹⁹ Cogan, D.A., Liu, G., Kim, K., Backes, B.J., Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 8011.

²⁰ Wakayama, M., Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 2646.

Reacciones de adición nucleófila a *N*-*tert*-butilsulfinilimas

La adición nucleófila de compuestos organomagnésicos a este tipo de iminas^{18,21,22} para dar lugar a las correspondientes aminas α -ramificadas no funcionalizadas, transcurre a través de un estado de transición tipo silla en el que el magnesio se encuentra coordinado al oxígeno del sulfinilo dirigiendo la entrada del nucleófilo. Se obtienen muy buenos resultados, tanto de rendimiento como de diastereoselectividad, para las adiciones a aldiminas alquílicas, bencílicas o arílicas, y solamente la adición del *i*Pr₂MgBr a iminas arílicas transcurre con bajos rendimientos (esquema 4.8).

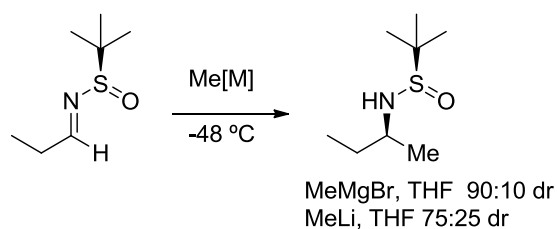


Esquema 4.8

En cuanto a la adición de organolíticos sobre aldiminas, en principio, se observaron menores diastereoselectividades que para las adiciones de organomagnésicos (esquema 4.9).^{21a}

²¹ a) Cogan, D.A., Liu, G.C., Ellman, J.A. *Tetrahedron*, **1999**, 55, 8883. b) Dragoli, D. R., Burdett, M. T., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10127. c) Plobeck, N., Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 303.

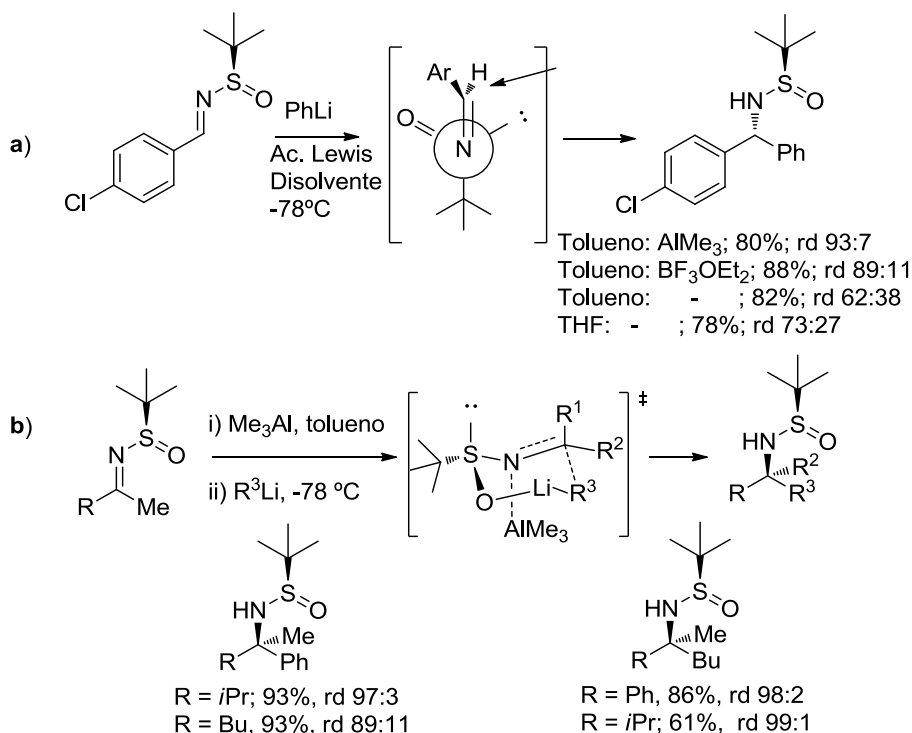
²² Pflum, D. A., Krishnamurthy, D., Han, Z., Wald, S. A., Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 923.



Esquema 4.9

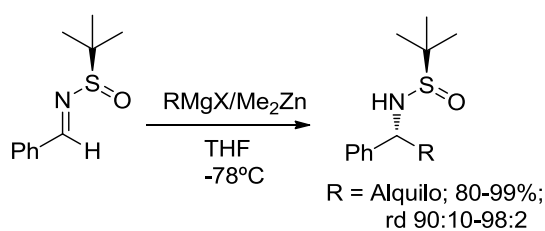
Por otra parte, Plobeck^{21c} y Senanayake²² describen, de manera independiente, que en las adiciones de PhLi a *N*-sulfinilaldiminas con sustituyente arilo, se obtiene el diastereoisómero opuesto al obtenido al adicionar PhMgBr, ya que en este caso, la adición transcurre a través de un estado de transición abierto donde los factores estéricos son los que determinan la diastereoselectividad. Mientras que el primero estudia el efecto del disolvente, el segundo realiza un estudio de ácidos de Lewis donde se comprueba que el BF₃.OEt, y especialmente el AlMe₃, producen un importante incremento en la diastereoselectividad de la adición del arillitio (reacción a, esquema 4.10), tal y como ya había sido descrito anteriormente por Ellman y col. en la adición de organolíticos a *N*-terc-butyl cetiminas, para dar lugar a las correspondientes sulfinamidas cuaternarias (reacción b, esquema 4.10).²³

²³ Cogan, D. A., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268.



Esquema 4.10

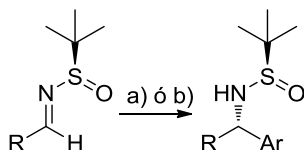
Las adiciones de triorganozincatos (preparados a partir del organomagnésico y dimetilzinc) a *N-terc*-sulfiniliminas²⁴ transcurren en general con buenas diastereoselectividades y rendimientos, si bien no tienen lugar las adiciones de restos arílicos. Es de destacar que, al igual que en la adición de PhLi sobre ariliminas, se obtiene la diastereoselectividad opuesta respecto a la que resulta de la reacción con los correspondientes organomagnésicos (esquema 4.11).



Esquema 4.11

²⁴ a) Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 2484. b) Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, 19, 603.

Si bien las adiciones de los organometálicos anteriormente mencionados han sido ampliamente estudiadas y utilizadas en síntesis, estas metodologías no son siempre compatibles con sistemas funcionalizados, por lo que se ha hecho necesario utilizar otros metales de transición con el fin conseguir una mayor tolerancia a grupos funcionales. En este contexto, Ellman y col.²⁵ (reacción a, esquema 4.12) y Batey y Bolsham²⁶ (reacción b, esquema 4.12) han descrito la utilización de ácidos arilborónicos en presencia de catalizadores de rodio (I) para obtener las correspondientes aminas  -sustituidas con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades.



- a)** ArB(OH)₂ (2 eq), Rh(acac)(cod)₂, dppbenz (5.5 mol%) \longrightarrow R = Ph, 2-feniletil
Ar = Ph, 4-OMeC₆H₄, 4-CF₃C₆H₄, 3-COMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄
70-96%; ed 92 - 98%
- b)** ArB(OH)₂ (2eq), Et₃N (2 eq), Rh(cod)(MeCN)₂BF₄ \longrightarrow R = arilo y alquilo
Ar = Ph, 4-OMeC₆H₄, Tol., 4-COMeC₆H₄, 4-ClC₆H₄
47-100%, ed 83 - 97%

Esquema 4.12

4.1.3. IMINAS AQUIRALES: CATÁLISIS QUIRAL

Mientras que, como hemos visto, se están estudiando desde hace tiempo las adiciones a iminas controladas por un auxiliar quiral, las adiciones asimétricas a iminas en su versión catalítica se han desarrollado más recientemente. En los últimos años han aparecido numerosas publicaciones acerca de la obtención aminas quirales  -ramificadas a partir de iminas aquirales utilizando tanto catálisis metálica con ligandos quirales²⁷ como organocatálisis.²⁸

²⁵ Weix D. J., Shi, Y., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1092.

²⁶ Bolshan, Y., Batey, R. A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1481.

²⁷ Para una revisión, vease: a) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 2626. b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 2541. c) Br se, S.; Baumann, T.; Dahmen, S.; Vogt, H. *Chem. Commun.* **2007**, 1881. d) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1069.

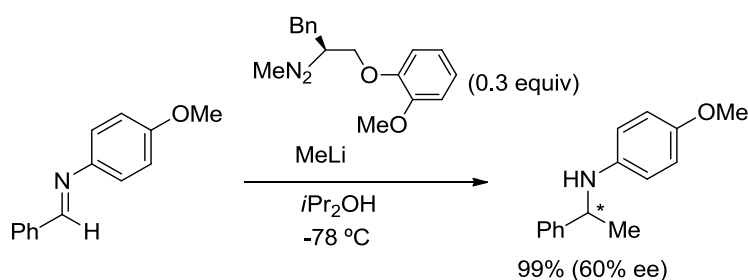
²⁸ Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3909.

4.1.3.1. Catálisis metálica quiral

En general, el éxito de estas aproximaciones catalíticas se basa en que el complejo formado por un ligando quiral y el organometálico resulte más reactivo que el organometálico que no ha formado el complejo.

Diversos tipos de compuestos organometálicos se han utilizado para llevar a cabo estas reacciones, siendo los reactivos de Zn con catálisis de Cu²⁹ ó Zr³⁰ los que más se han utilizado. Como sustratos aquirales se han empleado iminas con restos carbonados (aril, alquil) sobre el nitrógeno, generalmente con sustituyentes que presentan pares electrónicos no enlazantes y por tanto son capaces de coordinar también con el catalizador, además de con restos atractores que facilitan la adición nucleófila a C=N, tanto carbonados (R-CO) como con heteroátomos (SO₂R, POAr₂, N).²⁷

En 1991 Tomioka y col.³¹ describen la primera reacción de adición de organolíticos a iminas aquirales en presencia de un ligando quiral, en el que se obtienen las correspondientes aminas con enantioselectividades moderadas (esquema 4.13).



Esquema 4.13

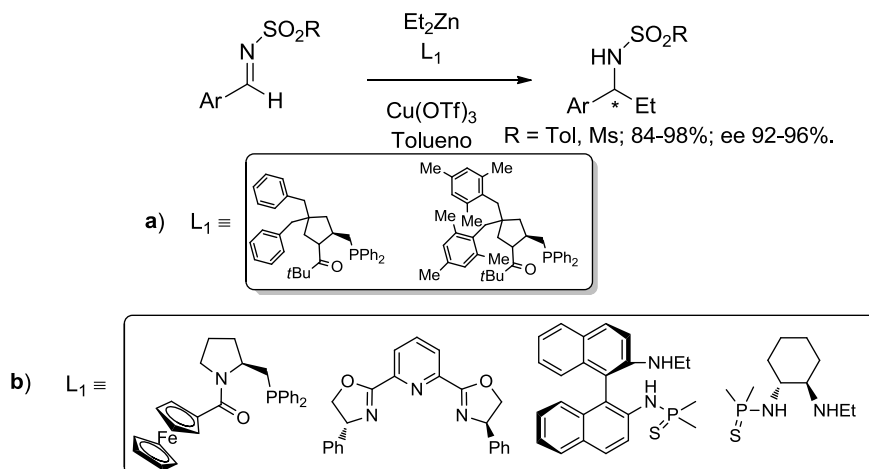
Mejores resultados se obtienen en la adición de dietilzinc a *N*-tosil iminas o *N*-mesil iminas arílicas en presencia de complejos de cobre (II) con ligandos fosfina como los

²⁹ Para una revisión, véase: Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874.

³⁰ a) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984. b) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409. c) Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244. d) Fu, P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530.

³¹ Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Letters*, **1991**, *32*, 3095.

representados en el esquema 4.14a³² Otros ligandos, como los indicados en el esquema 4.14b, proporcionaron peores resultados.³³



Esquema 4.14

Charette y col.³⁴ realizan múltiples estudios de adición de dialquilzincs a *N*-fosfinoil iminas, resultando el complejo de Cu/Me-DuPhos como el que proporciona la mayor enantioselectividad para una gran variedad de sustituyentes (reacción a, esquema 4.15). También llevan a cabo la reacción con *N*-fosfinoil iminas derivadas de aldehídos enolizables generadas in situ en presencia del mismo catalizador³⁵ (reacción b, esquema 4.15). Hoveyda y Snapper^{30a} obtuvieron buenas enantioselectividades por adición de dialquilzincs a iminas arílicas mediante catálisis de zirconio, usando como ligando un dipéptido imínico (reacción c, esquema 4.15). Cabe destacar la utilización de grandes excesos del reactivo organozincico en la gran mayoría de adiciones a iminas catalizadas por Cu o Zr, por lo que el trabajo de Hayashi³⁶ en el que se describe la metilación de *N*-

³² a) Fujihara, H., Nagai, K., Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 12055; b) Soeta, T., Nagai, K., Fujihara, H., Kuriyama, M., Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 9723.

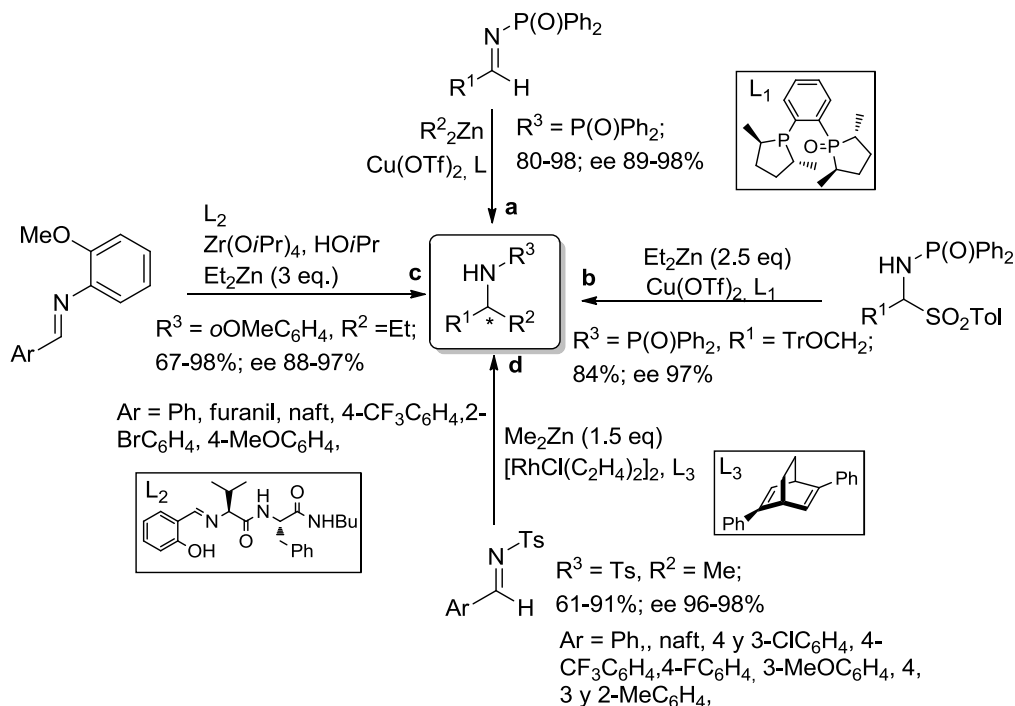
³³ a) Wang, M.C., Xu, C.L., Zou, Y.X., Liu, H.M., Wang, D.K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5413. b) Li, X., Cun, L.F., Gong, L.Z., Mi, A.Q., Jiang, Y.Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3819; c) Wang, C.J., Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6229; d) Shi, M. Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, 14, 3407.

³⁴ a) Boezio, A. A.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1692. b) Boezio, A.A.; Pytkowicz, J.; Côte, A.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14260. c) Côte, A.; Charette, A.B. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 10864. d) Charette, A.B.; Côte, A.; Desrosiers, J. N.; Bonnaventure, I.; Lindsay, V.N.G.; Lauzon, C.; Tannous, J.; Boezio, A. A. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 881. e) Bonnaventure, I.; Charette, A.B. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6330.

³⁵ Desrosiers, J. N.; Côte, A.; Charette, A.B. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6186.

³⁶ Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, 8, 979.

tosiliminas usando solamente 1.5 eq. de dimetilzinc catalizado por un complejo de rodio merece ser mencionado (reacción d, esquema 4.15).



Esquema 4.15

4.1.3.2. Ácidos de Brønsted quirales

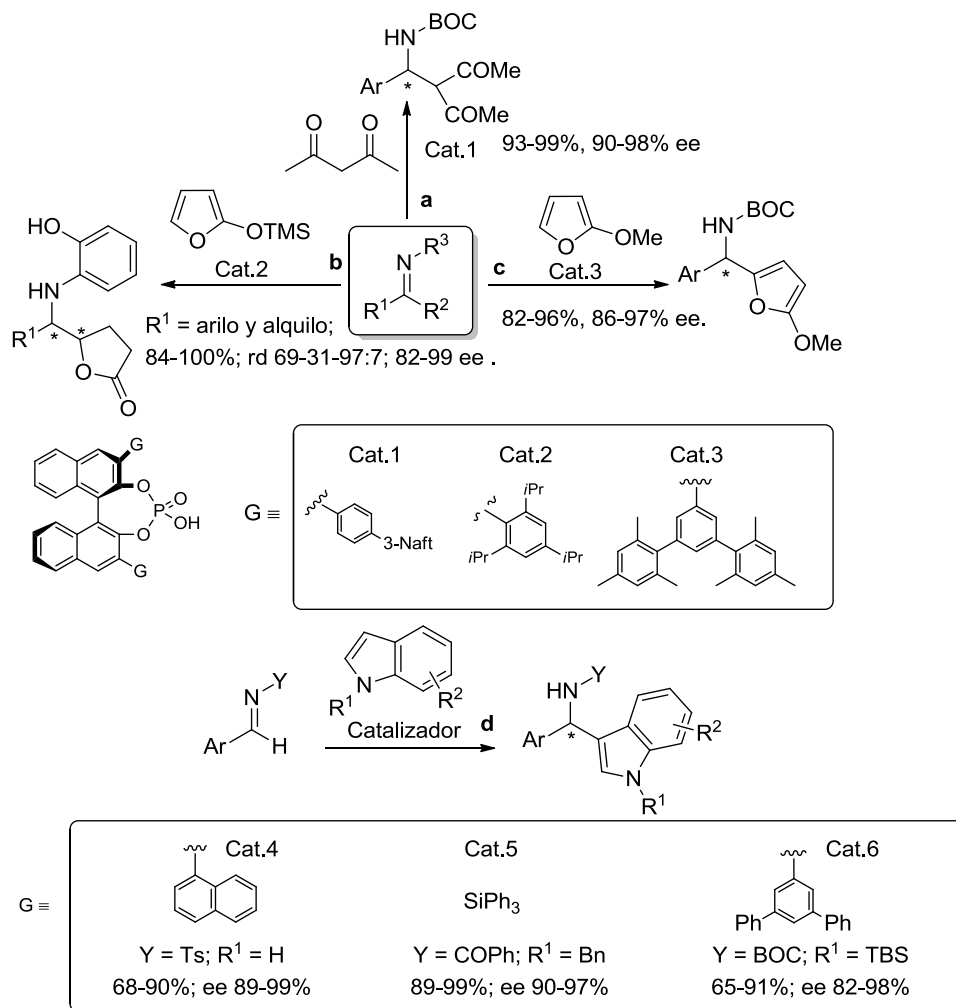
Durante la pasada década los ácidos de Brønsted quirales han tenido un gran auge como organocatalizadores.³⁷ Dentro de éstos, los ácidos fosfóricos han resultado muy eficientes para la activación de iminas, y en la actualidad la utilización de estos catalizadores constituye una importante metodología para la síntesis de aminas ópticamente puras.²⁸ Se han desarrollado diversos tipos de adición a una gran variedad de iminas aquirales. Entre éstos cabe destacar: las reacciones de Mannich³⁸ (reacción a, esquema 4.16) y Mannich vinílogas³⁹ (reacción b, esquema 4.16) a iminas *N*-BOC protegidas y *N*-arílicas respectivamente, ambas en presencia de ácidos fosfóricos.

³⁷ Para una revisión, véase: a) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, 291, 395. b) Akiyama, T.; Itoh, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999. c) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713. d) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744.

³⁸ Uraguchi, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356.

³⁹ Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 399.

También se han descrito, entre otras, las adiciones de 2-metoxifurano a *N*-Boc iminas (reacción c, esquema 4.16)⁴⁰ y la aminoalquilación de indoles (reacción d, esquema 4.16),⁴¹ todas ellas con excelentes resultados tanto de rendimiento como de enantioselectividad. Esta reacción enantioselectiva de Friedel-Crafts a iminas en presencia de ácidos fosfóricos, supone uno de los métodos más empleados y desarrollados en este campo,



Esquema 4.16

⁴⁰ Uraguchi, D., Sorimachi, K., Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 11804.

⁴¹ a) *N*-Tosil iminas: Kang, Q., Zhao, Z. A., You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1484. b) *N*-acil iminas: Rowland, G.B., Rowland, E.B., Liang, Y., Perman, J.A., Antilla, J.C. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2609. c) *N*-Boc iminas: Terada, M., Yokoyama, S., Sorimachi, K., Uraguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1863.

4.1.4. ADICIONES RADICÁLCICAS A COMPUESTOS CON DOBLE ENLACE C=N

La adición radicalica intermolecular sobre el enlace C=N de iminas y derivados ha sido ampliamente estudiada.⁴² El objetivo típico de los estudios en esta área es conseguir procesos que aumenten el estereocontrol y que amplíen la compatibilidad con el mayor número posible de grupos funcionales, pues una gran variedad de ellos aparecen simultáneamente cuando se abordan síntesis complejas. Las adiciones nucleófilas sobre enlaces C=N pueden verse afectadas por la basicidad de muchos de los reactivos organometálicos, lo que podría conducir a incompatibilidades con grupos funcionales o con la aza-enolización competitiva de los compuestos imínicos utilizados como electrófilos.⁴³

4.1.4.1. Versión racémica

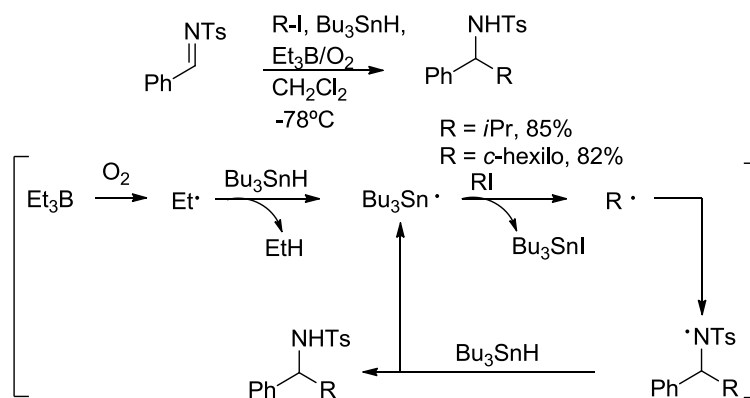
De entre los diferentes tipos de C=N que han sido usados como aceptores radicalicos, los éteres de oxima y las hidrazonas han sido las funciones nitrogenadas más empleadas, debido a una estabilización extra del radical aminilo intermedio por la presencia de los pares libres del heteroatomo adyacente.^{42b}

Aunque la utilización de iminas ha sido menor, los derivados *N*-tosilados de éstas también han sido ampliamente empleados como aceptores radicalicos.⁴⁴ Un ejemplo típico, que transcurre por un mecanismo radicalico en presencia de hidruro de tributil estaño se indica en el esquema 4.17.^{44a} Se trata de la adición de radicales alquilo, procedentes de los correspondientes yoduros, a *N*-tosil iminas en presencia de Et₃B como iniciador radicalico e hidruro de tributilestaño como propagador. La autooxidación del trietil borano libera radicales etilo, que inician el proceso radicalario obteniéndose las correspondientes sulfonamidas con buenos rendimientos.

⁴² Para una revisión, véase: a) Miyabe, H.; Yoshioka, E.; Kohtani, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1254. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett*, **2004**, 1140. c) Friestad, G. K. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 61. d) Friestad, G. K. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5461.

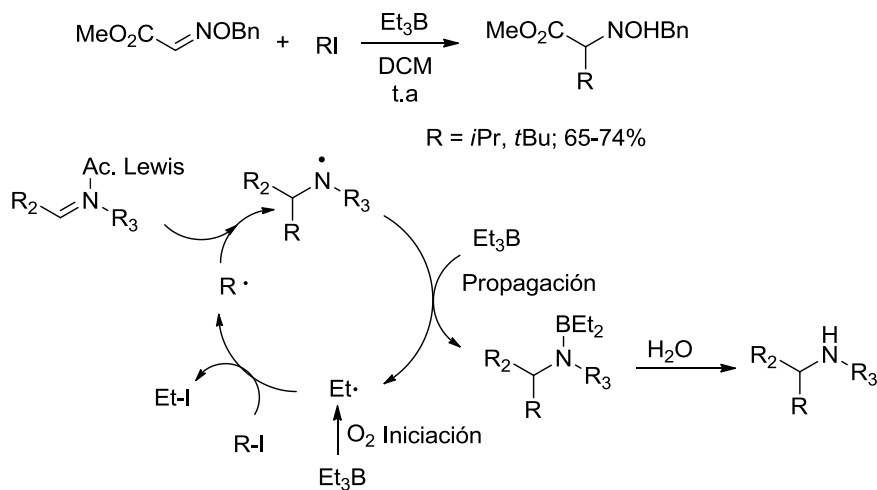
⁴³ a) Stork, G.; Dowd, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178. b) Wittig, G.; Frommeld, H.D.; Suchanek, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 683. c) Los organocéricos menos básicos también presentan aza-enolización: Enders, D.; Diez, E.; Fernandez, R.; Martín Zamora, E.; Muñoz, J.M.; Pappalardo, R.R.; Lassaletta, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329.

⁴⁴ a) Ueda, M.; Miyabe, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1321. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem. Commun.* **2000**, 2059.



Esquema 4.17

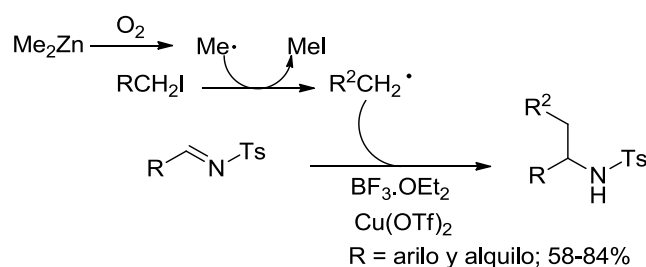
Además, se han estudiado adiciones intermoleculares de radicales alquilo a diferentes aceptores C=N en presencia de Et_3B y en ausencia de hidruro de tributilestaño,^{42b} donde el borano actúa además de como iniciador, como propagador de la cadena, como ya se indicó en el capítulo 1 (ver pags. 21-24). En estas condiciones, Naito describe adiciones de radicales alquilo a éteres de oxima⁴⁵ y tosyliminas,^{44b} pero solamente los radicales secundarios y terciarios se adicionan con buenos rendimientos, ya que la generación de radicales primarios no resulta efectiva en estas condiciones (esquema 4.18).⁴⁵



Esquema 4.18

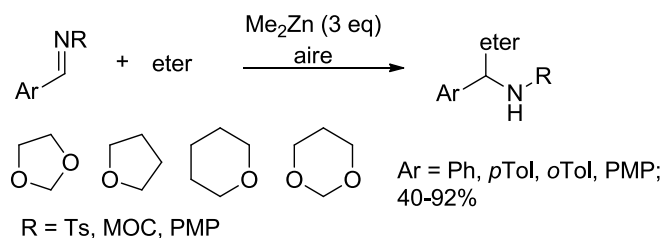
⁴⁵ Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshioka, N.; Naito, T. *Synlett*, **1999**, 4, 465.

El ZnMe_2 se ha utilizado con éxito como iniciador radicalico en procesos de adición a iminas.⁴⁶ Presenta como gran ventaja la posibilidad de adicionar radicales alquílicos primarios, ya que por escisión del enlace Zn-C se genera un radical metilo que presenta una estabilidad menor que la mayoría de los radicales primarios, haciendo que la abstracción del radical yodo, a partir del yoduro de alquilo correspondiente, sea un proceso favorable energéticamente, e iniciando así la cadena radicalica (esquema 4.19).⁴⁷



Esquema 4.19

Además de los haluros, como se ha comentado en la introducción (ver capítulo 1, pag. 25), se pueden utilizar compuestos cíclicos (hidrocarburos y compuestos heterocíclicos) como precursores radicalicos, mediante activación directa de un enlace C-H. Así, por tratamiento de éteres cíclicos con Me_2Zn /aire se produce la abstracción selectiva de hidrogeno del C- α al oxígeno y el radical generado se adiciona a diferentes iminas (esquema 4.20).⁴⁸



Esquema 4.20

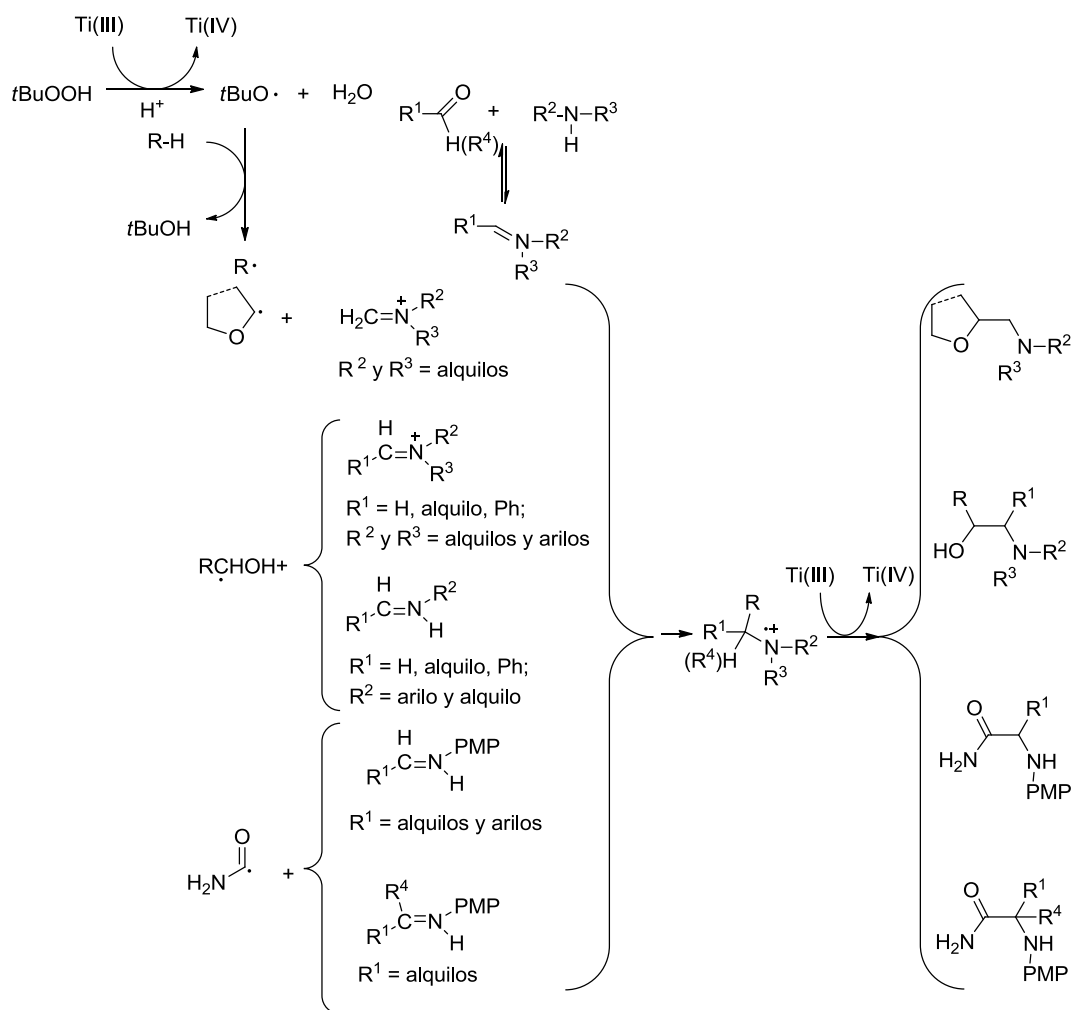
⁴⁶ Para una revisión, vease: Akindede, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Accounts of Chemical Research*, **2009**, 42, 345.

⁴⁷ Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Akindede, T.; Umeki, H.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, 8, 87.

⁴⁸ Yamada, K.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 3509.

Porta y col.⁴⁹ describen la adición radicálica a C=N formados in situ de iminas y sales de metilen iminio. El radical *terc*-butoxido, generado mediante la transferencia de un electrón (SET) desde el Ti(III), es capaz de abstraer un átomo de hidrogeno en posición α de éteres^{49a} y alcoholes,^{49b} además del hidrógeno carbonílico de una formamida,^{49c,d} para generar así radicales alquilo y carbamoilo, respectivamente. Estos radicales se adicionan a los enlaces C=N, que se encuentran activados mediante la coordinación al Ti(IV), generado en el medio de reacción, actuando pues como un acido de Lewis. Hay que destacar que un segundo equivalente de la especie de Ti (III) reduce el radical aminio intermedio, generando las sulfinamidas deseadas, actuando así además de cómo iniciador como terminador de la cadena radicálica. Cabe destacar que el mismo autor describe también las adiciones del radical carbamoilo a cetiminas mediante un sistema de iniciación análogo pero en presencia del sistema Ti(IV)/Zn, que actúa oxidando al Ti(IV) para generar el Ti(III) in situ.

⁴⁹ a) Clerici, A.; Cannella, R.; Pastori, N.; Panzeri, W.; Porta, O. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 5986. b) Clerici, A.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett*, **2008**, 10, 5063. c) Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5358. d) Pastori, N.; Greco, C.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett*, **2010**, 12, 3898.

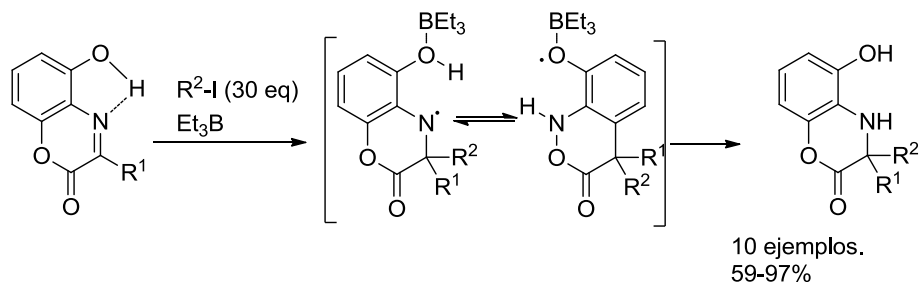


Esquema 4.21

Se han descrito también, adiciones radicálicas intermoleculares a cetiminas especialmente activadas. Así, en el ejemplo del esquema 4.22,⁵⁰ se produce una doble activación, por la presencia del fenoxicarbonilo unido al C=N y por la de un grupo hidroxilo en posición *orto* del anillo aromático, que puede formar un enlace de hidrogeno intramolecular con el nitrógeno de la imina. Adicionalmente, el radical aminilo intermedio podría estabilizarse por un intercambio 1,4 de hidrógeno, que produciría desde el O, una deslocalización del radical a través del anillo aromático. Así,

⁵⁰ a) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099. b) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *Synlett*, **2004**, *14*, 2597.

utilizando Et_3B como iniciador, se obtienen buenos rendimientos en la adición de radicales etilo y radicales secundarios y terciarios alquílicos.



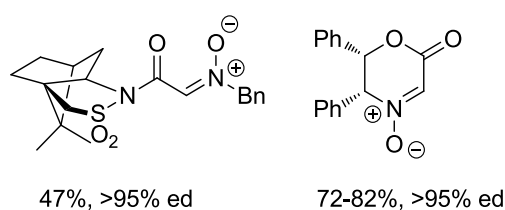
Esquema 4.22

4.1.4.2. Versión asimétrica

Derivados imínicos portadores de un auxiliar quiral

Con la intención de seguir mejorando en la síntesis asimétrica de aminas ramificadas en posición α , se han desarrollado nuevos métodos para mejorar el estereocontrol en la generación del nuevo enlace carbono-carbono (centro α al N).

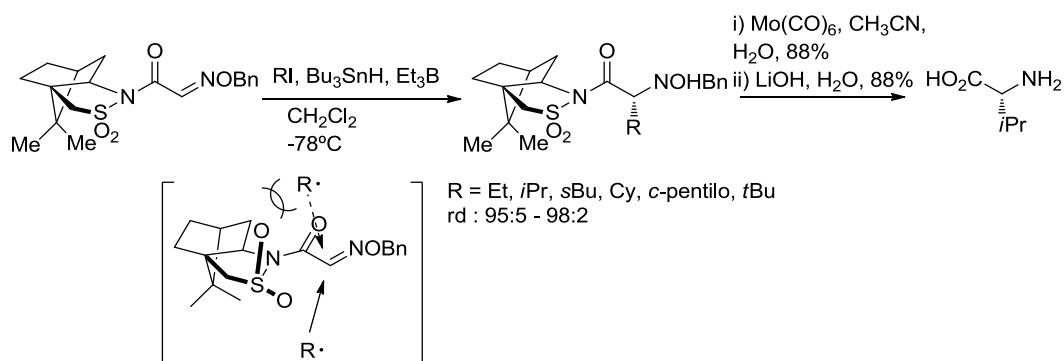
Según se indica en el esquema 4.23, utilizando la camforsultama de Oppolzer, como auxiliar quiral, Naito⁵¹ describe adiciones radicalicas a las correspondientes nitronas, si bien la diastereoselectividad es excelente, se obtienen solo rendimientos moderados de los aductos deseados debido a la adición competitiva del radical etilo procedente del Et_3B . Resultados más prometedores se obtienen con la nitrona cíclica, representada también en el esquema 4.23.



Esquema 4.23

⁵¹ Ueda, M.; Miyabe, H.; Teramichi, M.; Miyata, O.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 6653.

La adición sobre éteres de oxima de yoduros secundarios y terciarios tiene lugar con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades, produciéndose el ataque del radical por la cara menos impedida (*re*) del rotamero *s-cis* del éter de oxima *anti*. Su principal inconveniente en cuanto a utilidad sintética es la necesaria eliminación, tanto del grupo benciloxi como de la sultama utilizada como auxiliar quiral, para obtener el correspondiente aminoácido (esquema 4.24).⁵²



Esquema 4.24

En cambio, las hidrazonas han dado mejores resultados como aceptores radicálicos. Las *N*-acilhidrazonas de Friestad^{42c,53} constituyen el primer ejemplo en el que no es necesaria la presencia de un grupo carbonilo unido al carbono imínico para fijar la conformación de éste, o como activador adicional. Estas hidrazonas, en presencia de un ácido de Lewis, forman un quelato de cinco miembros con los átomos de oxígeno y nitrógeno de la acilhidrazona (figura 4.2), que constituye un intermedio rígido reactivo que dirigirá la entrada del radical, condicionando así la diastereoselectividad.

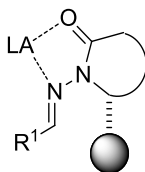
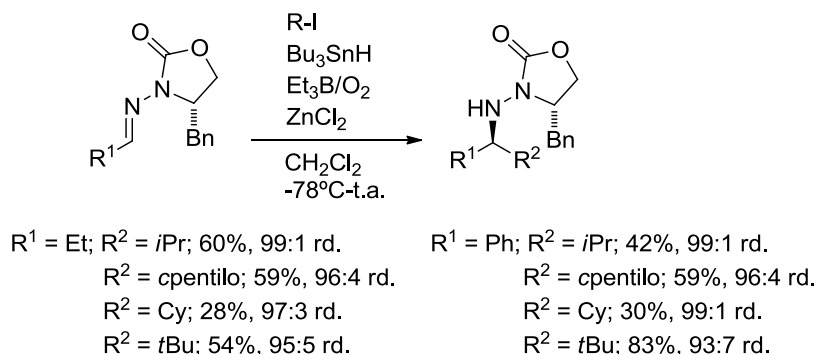


Figura 4.2

⁵² a) Miyabe, H.; Ushiro, C.; Naito, T. *Chem. Commun.* **1997**, 1789. b) Miyabe, H.; Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 176.

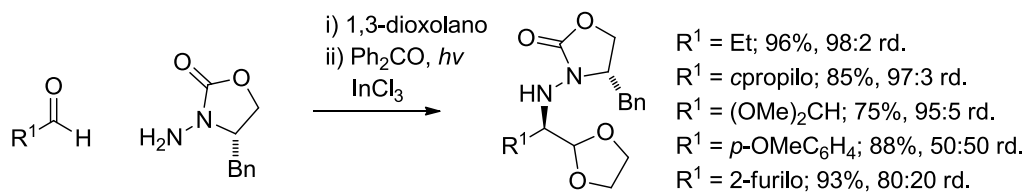
⁵³ Para una revisión, véase: Friestad, G. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 15, 3157.

Las adiciones radicálicas tienen lugar en presencia de ZnCl_2 como ácido de Lewis, hidruro de tributilestano como propagador de cadena, y trietilborano como iniciador, y pueden darse tanto con acilhidrazonas alquílicas como arílicas, utilizando radicales secundarios y terciarios alquílicos. Sin embargo, aunque se consiguen excelentes diastereoselectividades, los rendimientos son solo moderados (esquema 4.25)⁵⁴ debido a la formación como subproductos tanto del producto de reducción de la hidrazona como del de adición de radical etilo.



Esquema 4.25

También se han desarrollado condiciones de reacción que no necesitan la presencia de derivados de estaño para la propagación de la cadena radicalica. Así, mediante irradiación con luz ultravioleta en presencia de benzofenona (como fotosensibilizador) y tricloruro de indio, se forma el radical del 1,3-dioxolano (en el C- α a ambos oxígenos), que se adiciona a *N*-acilhidrazonas⁵⁵ generadas in situ, con un excelente rendimiento y diastereoselectividad variable (esquema 4.26).

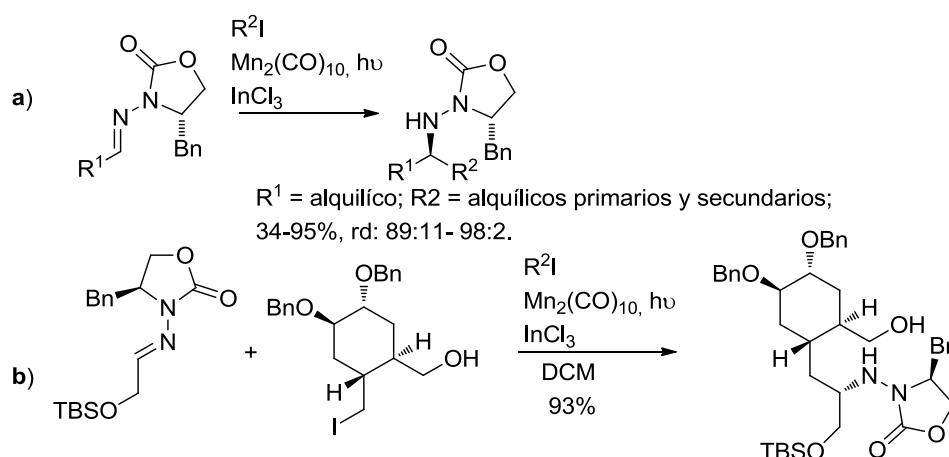


Esquema 4.26

⁵⁴ a) Friestad, G. K.; Qin, J. J. *Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 8329. b) Friestad, G. K.; Draghici, D.; Soukri, M.; Qin, J. J. *Org. Chem.* **2005**, 70, 6330.

⁵⁵ Fernández, M.; Alonso, R.; *Org. Lett.* **2003**, 5, 2461.

Se han llevado a cabo numerosos intentos para mejorar el potencial sintético de las adiciones radicáticas, sobre todo desarrollando condiciones capaces de generar e introducir radicales poco estabilizados como los primarios. El uso de $\text{Mn}_2(\text{CO})_{10}$, en condiciones de fotólisis, supone una alternativa adecuada para la introducción de estos radicales y de nuevo Friestad⁵⁶ describe adiciones a iminas alquílicas con buenos rendimientos y excelentes diastereoselectividades para las adiciones de radicales primarios y secundarios (reacción a, esquema 4.27). Cabe destacar que esta metodología ha sido empleada recientemente para la introducción de un resto primario muy funcionalizado, obteniéndose el correspondiente aducto como único diastereómero con un rendimiento excelente, con el objetivo final de llevar a cabo la síntesis de la quinina (reacción b, esquema 4.27).⁵⁷



Esquema 4.27

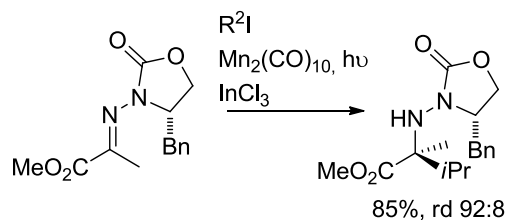
La gran mayoría de las adiciones radicáticas diastereoselectivas intermoleculares involucran exclusivamente a derivados nitrogenados procedentes de aldehídos, por lo que las adiciones sobre los correspondientes derivados cetimínicos, que pueden presentar el problema añadido de obtenerse como mezclas *E/Z*, suponen un importante objetivo a desarrollar. Friestad⁵⁸ es pionero en el estudio de la adición radicalica diastereoselectiva a estos derivados. Utilizando de nuevo *N*-acilhidrazonas, pero con un

⁵⁶ a) Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Suh, Y.; Qin, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7016. b) Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Deveau, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3249.

⁵⁷ a) Friestad, G. K.; Baltrusaitis, J.; Korapala, C., S.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3159. b) Friestad, G. K.; Korapala, C., S.; Qin, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4039.

⁵⁸ Friestad, G. K.; Ji, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2311.

grupo éster para que resulten suficientemente reactivas, consigue un excelente resultado en la adición de radical *iso*-propilo con $\text{Mn}_2\text{CO}_{10}$ en condiciones de fotólisis (esquema 4.28).



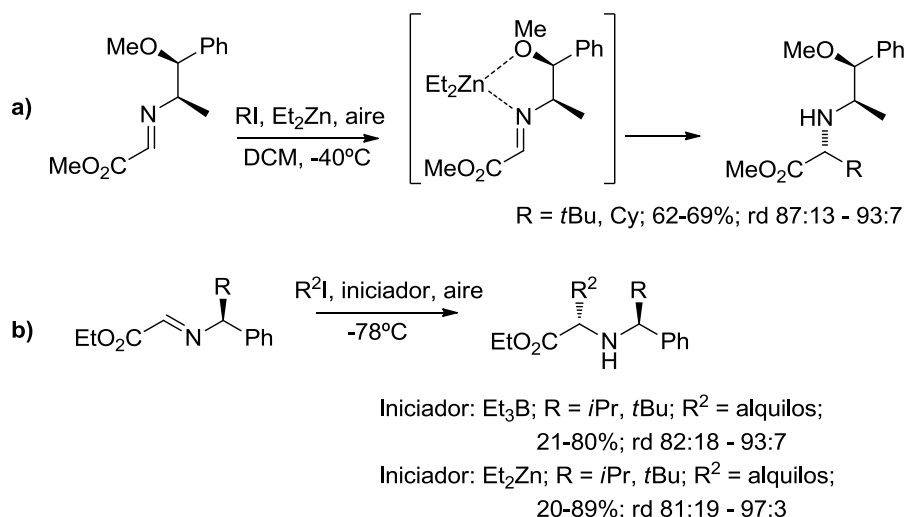
Esquema 4.28

Hay que destacar que las adiciones a acilhidrazonas presentan como principal desventaja la necesidad de usar Sml_2 y HMPA para llevar a cabo la desprotección y conseguir la amina libre.

En lo concerniente a las adiciones radicalicas diastereoselectivas a iminas, Bertrand y col.⁵⁹ describen adiciones de radicales secundarios y terciarios a iminas de glioxalato quirales en presencia de dietilzinc. Se observa una pobre estereoselectividad salvo para el caso de las iminas derivadas de la norefedrina, capaces de crear una coordinación extra al Et_2Zn que actúa como ácido de Lewis (reacción a, esquema 4.29).^{59a} Mas recientemente se han descrito adiciones diastereoselectivas de radicales alquílicos a iminas del glioxalato derivadas de α -alquilbencilaminas, tanto en presencia de Et_3B como de Et_2Zn , observándose la formación de los correspondientes aductos con diastereoselectividades que van de buenas a muy buenas (reacción b, esquema 4.29).⁶⁰

⁵⁹ a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Stella, L. *Synlett*, **1998**, 780. b) Bertrand, M. P.; Coantic, S.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 3951. c) Bertrand, M. P.; Coantic, S.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Synlett*, **1999**, 1148.

⁶⁰ Singh, N.; Anand, R. D.; Trehan, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 2911.



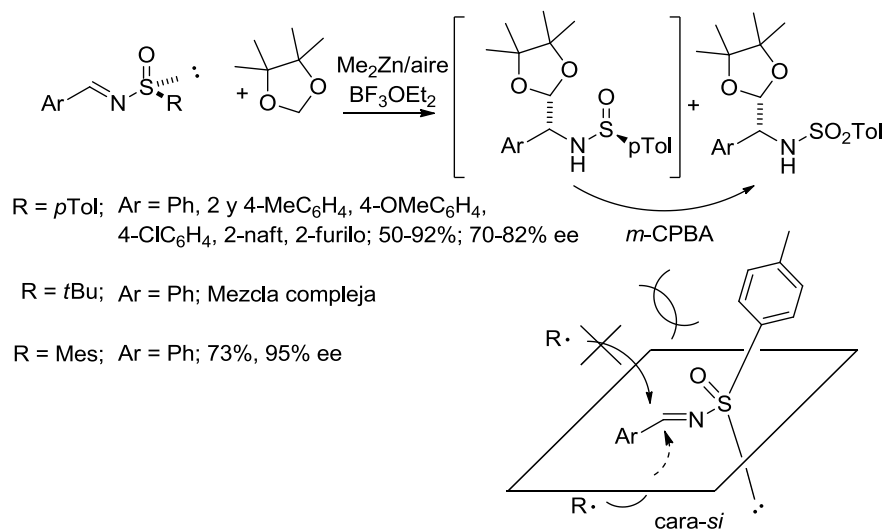
Esquema 4.29

A pesar de que existen algunos de ejemplos en la literatura de acoplamiento y acilaciones radicalicas a *N-terc*-butil sulfiniliminas⁶¹ promovidas por Sml_2 , solo existe un ejemplo en la literatura en el que se utilizan *N*-sulfiniliminas homoquirales como aceptores en adiciones radicalicas alquílicas. Se trata de la adición del radical alquílico del tetrametildioxolano a aril sulfiniliminas enantioméricamente puras,⁶² utilizando Me_2Zn como iniciador que conduce a una mezcla de la sulfinamida y de la sulfonamida análoga. El tratamiento con ácido *m*-cloroperoxibenzoico produce entonces las correspondientes sulfonamidas con excesos enantioméricos moderados para el caso de *N-p*-tolilsulfiniliminas,^{62a} mientras que para iminas con un grupo arilo mas voluminosos se alcanzan mejores enantioselectividades^{62b} (esquema 4.30). Hay que destacar que en presencia de *N-terc*-butilsulfiniliminas,^{62a} no se observan los aductos deseados, obteniéndose mezclas complejas de reacción. La estereoselectividad observada, se debe al ataque preferencial del radical por la cara *si* (menos impedida) de la imina, que se

⁶¹ a) Homoacoplamiento *N-terc*-butil sulfiniliminas: Zhong, Y. -W.; Izumi, K.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4747. b) Acoplamiento cruzado de *N-terc*-butil sulfiniliminas con aldehidos: Zhong, Y. -W.; Dong, Y. -Z.; Fang, K.; Izumi, K.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11956. c) Alilación de *N-terc*-butil sulfiniliminas con indio: Sun, X. -W.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259.

⁶² a) Akindele, T.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Umeki, H.; Yamada, K.; Tomioka, K.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5729. b) Akindele, T.; Yamada, K.; Sejima, T.; Maekawa, M.; Yamamoto, Y.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Chem. Phar. Bull.* **2010**, *58*, 265.

encuentra en una disposición en la que el oxígeno sulfinílico y el grupo imino se encuentran en posición sinperiplanar.^{62b,63}



Esquema 4.30

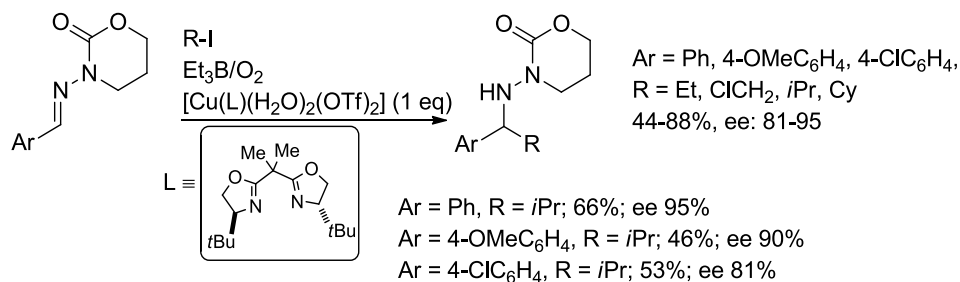
Derivados imínicos aquirales. Catálisis quiral

La adición radicalica enantioselectiva a dobles enlaces C=N supone un importante desafío que se está desarrollando muy activamente en la actualidad.⁶⁴ Uno de los ejemplos más atractivos es la adición de radicales alquílicos a *N*-acilhidrazonas aquirales en presencia de ácidos de Lewis quirales.^{64c} La adición de radicales secundarios tienen lugar con buenos rendimientos y enantioselectividades utilizando Et₃B como iniciador en condiciones libres de estaño (esquema 4.31) cuando se lleva a cabo en presencia de un complejo de bis(oxazolina)-Cu (II), pero es necesario utilizar un equivalente de dicho complejo, pues se ha observado un descenso del 50 % en el exceso enantiomérico

⁶³ a) Dobrowolski, J.C.; Kaweücki, R. *J. Mol. Struct.* **2005**, 734, 235. b) Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Kaur, A.; Kaur, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 43. c) Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1629. d) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2555.

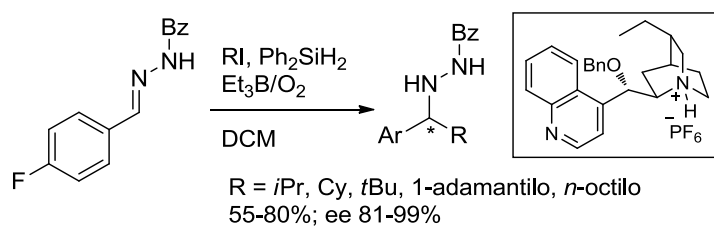
⁶⁴ Catálisis metálica: a) Miyabe, H.; Ushiro, M.; Ueda, M.; Miyata, O.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 176. b) Halland, N.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1290. c) Friestad, G. K.; Shen, Y. H.; Ruggles, .E.L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 5061-5063. Organocatálisis: d) Jang, D. O.; Kim, S. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 16152. e) Cho, D. H.; Jang, D. O. *Chem. Commun.* **2006**, 48, 5045. f) Kim, S. Y.; Kim, S. J.; Jang, D. O. *Chem. Eur. J.* **2010**, 16, 13046. g) Lee, S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3345.

cuando la cantidad de catalizador se rebaja a 10 mol %, además de observarse una dependencia importante del exceso enantiomérico con el sustrato.



Esquema 4.31

También se ha desarrollado la organocatálisis en la adición radicalica. Así, Jang y col.^{64d} utilizando Et₃B como iniciador y un hidruro de silicio como propagador de la cadena, describen la adición de radicales primarios, secundarios y terciarios alquílicos a hidrazonas arílicas, pero aunque la enantioselectividad es excelente son necesarias cantidades estequiométricas del catalizador de cinchona (esquema 4.32).



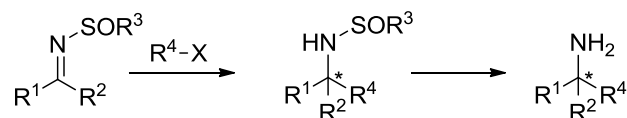
Esquema 4.32

4.2. OBJETIVOS

Los antecedentes indicados ponen de relieve que uno de los métodos más eficaces para obtener aminas enantioméricamente puras consiste en la reacción intermolecular de *N*-sulfinilimas con nucleófilos, siendo la compatibilidad de los grupos funcionales en el sustrato y en el reactivo, y la reactividad intrínseca del nucleófilo, las únicas limitaciones importantes que plantea su utilización. Sobre esta base, nos planteamos estudiar la reactividad y estereoselectividad de las *N*-sulfinilimas en reacciones intermoleculares de adición radicálica con una doble finalidad, conocer la capacidad del grupo sulfinilo para controlar este tipo de reacciones y, en caso de ser elevada, disponer de un nuevo método de síntesis asimétrica de aminas α -ramificadas, alternativo al que implica la adición nucleófila, sobre el que podría presentar ventajas relativas a una mayor tolerancia de grupos funcionales.

Para conseguir este objetivo general, será necesario:

- 1) Sintetizar una serie de *N*-sulfinil aldiminas y cetimas que actúen como aceptores radicálicos
- 2) Realizar una búsqueda de las condiciones (iniciadores, agentes de transferencia de cadena, catalizadores, disolventes, aditivos, etc.) que proporcionen la máxima diastereoselectividad y permitan incorporar al doble enlace C=N el mayor número posible de radicales carbonados.
- 3) Comprobar la compatibilidad de las condiciones de adición radicálica con diferentes funcionalizaciones en la *N*-sulfinimina precursora.

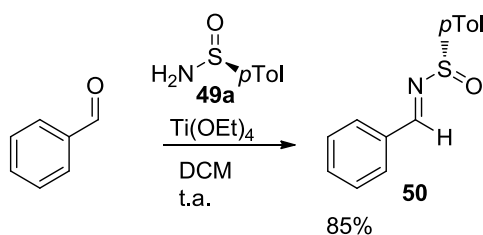


Esquema 4.33

4.3. RESULTADOS

4.3.1. SÍNTESIS DE LAS N-SULFINILIMINAS DE PARTIDA.

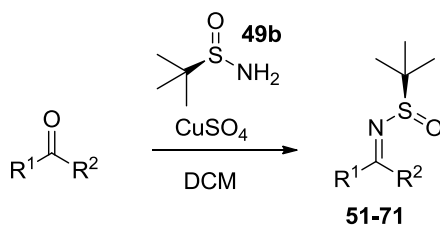
El estudio se ha realizado sobre dos tipos de *N*-sulfiniliminas, portadoras de los grupos *p*-tolilo y *t*-butilo unidos al azufre. La preparación de la *N*-*p*-tolilsulfinilbencilidenaldimina **50** se llevó a cabo siguiendo el método descrito por nuestro grupo de investigación,⁶⁵ que consiste en la condensación directa del la (*S*)-*N*-*p*-tolilsulfinamida **49a** con benzaldehído en presencia de Ti(OEt)₄ (Esquema 4.34).



Esquema 4.34

Un procedimiento análogo, descrito por Ellman y col.,⁶⁶ que consiste en la condensación directa, en presencia de CuSO₄, del correspondiente compuesto carbonílico con la *tert*-butilsulfinamida **49b** (racémica o enantioméricamente pura de configuración *R*) fue utilizado para sintetizar las *N*-*tert*-butilsulfiniliminas indicadas en la Tabla 4.1.

Tabla 4.1. Síntesis de *N*-*tert*-butilsulfinil iminas.



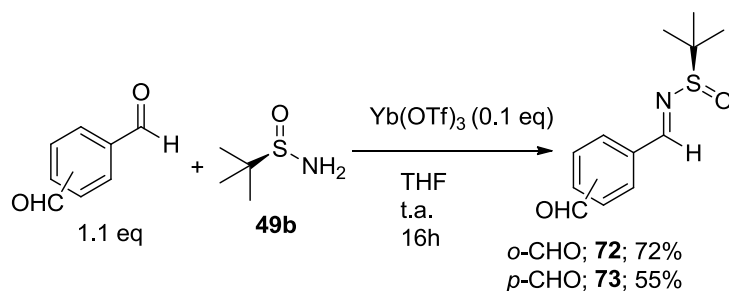
⁶⁵ a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 179-182. b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Synth.* **2007**, 84, 129.

⁶⁶ Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1278.

| Entrada | R ¹ | R ² | Rdto (%) |
|---------|---|----------------|----------|
| 1 | Ph | H | 80 (51) |
| 2 | Ph | Me | 72 (52) |
| 3 | Bn | H | 80 (53) |
| 4 | <i>p</i> CN-C ₆ H ₄ | H | 75 (54) |
| 5 | <i>o</i> CN- C ₆ H ₄ | H | 90 (55) |
| 6 | <i>p</i> OMe-C ₆ H ₄ | H | 73 (56) |
| 7 | <i>o</i> OMe-C ₆ H ₄ | H | 70 (57) |
| 8 | <i>p</i> Br-C ₆ H ₄ | H | 78 (58) |
| 9 | <i>o</i> Br-C ₆ H ₄ | H | 85 (59) |
| 10 | <i>p</i> CO ₂ Me-C ₆ H ₄ | H | 84 (60) |
| 11 | <i>o</i> CO ₂ Me-C ₆ H ₄ | H | 76 (61) |
| 12 | <i>p</i> OH-C ₆ H ₄ | H | 83 (62) |
| 13 | <i>o</i> OH-C ₆ H ₄ | H | 95 (63) |
| 14 | <i>p</i> COMe-C ₆ H ₄ | H | 65 (64) |
| 15 | furanil | H | 69 (65) |
| 16 | 2-piridil | H | 73 (66) |
| 17 | 3-piridil | H | 79 (67) |
| 18 | <i>E</i> -CH=CHPh | H | 78 (68) |
| 19 | C≡CPh | H | 79 (69) |

| | | | |
|----|-------------|---|------------------|
| 20 | <i>i</i> Pr | H | 77 (70) |
| 21 | <i>n</i> Pr | H | 76 (71) |

La preparación con buen rendimiento de las iminas **72** y **73**, portadoras de un grupo formilo en posiciones *orto* y *para*, requirió la presencia de una cantidad catalítica de Yb(OTf)₃ (Esquema 4.35).⁶⁷



Esquema 4.35

4.3.2. REACCIONES DE ADICIÓN RADICÁLICA.

Una vez sintetizadas las *N*-sulfinil iminas de partida, se procedió a su estudio en reacciones de adición radicalica.

4.3.2.1. Influencia del sustituyente del grupo sulfinilo

Adición a la *N*-*p*-tolilsulfinil bencilidenaldimina (50**)**

Iniciamos el estudio utilizando *N*-(*p*-tolilsulfinil)bencilidenaldimina (**50**) como aceptor radicalico y el Et₃B/O₂ como iniciador, ya que su elevada reactividad permite realizar estas reacciones a temperaturas más bajas, lo que favorecería una mayor diastereoselectividad. Como precursor radicalico se empleó en primer lugar el yoduro de *isopropilo* que proporciona mejores resultados, tal y como se ha mostrado en los antecedentes descritos en esta tesis doctoral (ver pag. 230). La reacción se llevó a cabo en presencia de hidruro de tributilestano como reactivo de transferencia de cadena,

⁶⁷ Zhi, Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.

utilizando como condiciones de partida las que se indican en la entrada 1 de la tabla 4.2, que son las habituales en las adiciones radicálicas a *N*-tosil iminas.⁴⁴ Desafortunadamente, al aplicar estas condiciones a la sulfinil imina **50**, se obtuvo la correspondiente sulfinamida con un bajo rendimiento y una mediocre diastereoselectividad, para un tiempo de reacción relativamente largo (8 h). La adición de BF₃·OEt₂ (entrada 2, tabla 4.2) mejora la reactividad (por coordinación con el oxígeno sulfinílico),^{63a} incrementándose el rendimiento, y la diastereoselectividad. Con la intención de evitar el uso de Bu₃SnH se llevaron a cabo ensayos empleando un hidruro de silicio (CySiH₃)⁶⁸ en sustitución del estannano o en ausencia de propagador de cadena. En el primer caso, aunque se produce adición radicálica, el rendimiento obtenido es muy bajo y en el segundo, no se observa la formación de los aductos de *i*-propilo (entradas 3 y 4, Tabla 4.2). Se probaron otros ácidos de Lewis [Cu(OTf)₂, AlMe₃ o In(OTf)₃] (entradas 5-7, tabla 4.2) pero con ninguno de ellos se mejoraron los resultados obtenidos con BF₃·OEt₂, por lo que se tomaron como condiciones óptimas de reacción las indicadas en la entrada 2. Hay que destacar que los tiempos de reacción deben controlarse muy bien para detener la reacción una vez finalizada, ya que se produce descomposición de los productos al aumentar el tiempo de reacción. Tiempos largos de reacción hacen disminuir sensiblemente el rendimiento al dar lugar a mezclas complejas, de las que se pueden aislar productos de desulfinilación (*i*PrSO*p*Tol), como consecuencia de la adición radicálica al átomo de azufre del grupo sulfinilo **75** (vease parte experimental).

Tabla 4.2

| Entrada | Ac. Lewis | Hidruro | t (h) | r.d.(%) ^a | Aducto (Rdto %) |
|---------|-----------|---------|-------|----------------------|--------------------|
| <hr/> | | | | | |

⁶⁸ Sibi, M. P.; Yang, Y.; Lee S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5349.

| | | | | | |
|---|-----------------------------------|---------------------|-----|-------|-------------------|
| 1 | - | Bu ₃ SnH | 8 | 75:25 | S-74a (34) |
| 2 | BF ₃ .OEt ₂ | Bu ₃ SnH | 1.5 | 88:12 | S-74a (89) |
| 3 | BF ₃ .OEt ₂ | CySiH ₃ | 3 | 88:12 | S-74a (20) |
| 4 | BF ₃ .OEt ₂ | - | 4 | - | - ^b |
| 5 | Cu(OTf) ₂ | Bu ₃ SnH | 1.5 | 65:35 | S-74a |
| 6 | AlMe ₃ | Bu ₃ SnH | 1.5 | 63:37 | S-74a |
| 7 | In(OTf) ₃ | Bu ₃ SnH | 1.5 | 50:50 | S-74a |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Mezcla compleja

Adición a *N-terc-butilsulfiniliminas*.

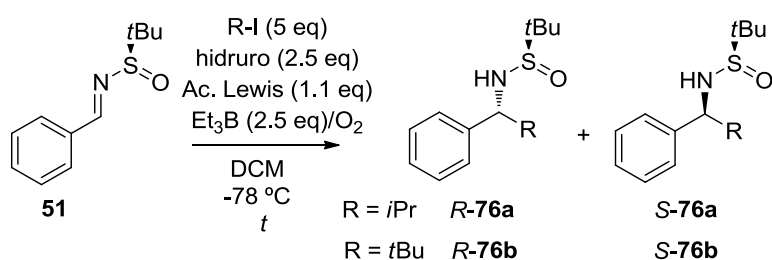
Dado los excelentes resultados de diastereoselectividad obtenidos con *N-terc-butilsulfiniliminas* en reacciones de adición iónica al C=N^{18a} (Epígrafe 4.1.2.2, pag. 219-224), procedimos a estudiar el comportamiento de la *terc-butilsulfinilbencilidenaldimina* (**51**) en condiciones radicáticas, con el fin de comparar sus resultados con los obtenidos a partir de la *p*-tolil imina análoga **50**.

En las condiciones óptimas de reacción para la *N-p*-tolilsulfinilimina **50** (entrada 2, tabla 4.2), se llevó a cabo la adición de radical *iso*-propilo a la *N-terc-butilsulfinilimina* **51**, que transcurrió con un excelente rendimiento (91%) y una diastereoselectividad total (entrada 1, tabla 4.3), aunque requirió un tiempo de reacción más largo como corresponde a su previsible menor reactividad. Los intentos de prescindir del Bu₃SnH, realizando la reacción en presencia de CySiH₃, dieron también malos resultados, no observándose la formación del productos de adición de *i*Pr (entrada 2, tabla 4.3). Lo mismo ocurrió cuando se intentó sustituir el hidruro de estaño por la adición periódica sucesiva de Et₃B, para ver si éste era capaz de actuar simultáneamente como iniciador y como propagador de la cadena (entrada 3, tabla 4.3). Por otra parte, el uso de 2 equivalentes de BF₃.OEt₂ permitió completar la reacción en tan solo 1.1 h (comparar entradas 1 y 4, tabla 4.3). Cuando se emplea como acido de Lewis Yb(OTf)₃ (entrada 5, tabla 4.3), se recupera la imina inalterada. Sin embargo, cuando se hace la adición radicática con TMSOTf da lugar a la reducción de la imina (entrada 6, tabla 4.3). La utilización de TMSOTf con un donador de hidrógeno mas débil como (TMS)₃SiH, permite

obtener el producto de adición deseado, de nuevo con una diastereoselectividad total, si bien el rendimiento desciente sensiblemente (entrada 6, tabla 4.3). Podemos pues concluir que el Bu_3SnH resulta ser el reactivo de transferencia de cadena óptimo para nuestras adiciones radicalicas, si bien también se han conseguido condiciones con $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ como propagador, que si bien el rendimiento disminuye, conduce a la sulfonamida **R-76a** también con una diastereoselectividad total.

Con yoduro de *terc*-butilo la reactividad es menor (mayor impedimento del radical formado) y los tiempos de reacción aumentan considerablemente, lo que hace necesario ir adicionando periódicamente Et_3B y O_2 para alcanzar el 100% de conversión (en caso contrario, la reacción se detiene transcurrido un cierto tiempo desde la adición del iniciador). A pesar de estas adiciones sucesivas, el aducto deseado se obtiene solo con un rendimiento del 66% en presencia de 1.1 equiv. de $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (entrada 8, tabla 4.3), que aumenta hasta un 75% al utilizar 2.1 equivalentes del ácido de Lewis (entrada 9, tabla 4.3).

Tabla 4.3



| Entrada | R | Ac. Lewis | Hidruro | t (h) | r.d. ^a (%) | Aducto (%) |
|---------|-------------|----------------------------------|---------------------------|---------|-----------------------|-------------------|
| 1 | <i>i</i> Pr | $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ | Bu_3SnH | 3 | >98:2 | R-76a (91) |
| 2 | <i>i</i> Pr | $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ | CySiH_3^b | 6 | - | - ^c |
| 3 | <i>i</i> Pr | $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ | - ^b | 8 | - | - ^c |
| 4 | <i>i</i> Pr | $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2^d$ | Bu_3SnH | 1.1 | >98:2 | R-76a (91) |
| 5 | <i>i</i> Pr | $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ | Bu_3SnH^b | 6.5 | - | - ^c |
| 6 | <i>i</i> Pr | TMSOTf | Bu_3SnH | 1 | - | - ^e |

| | | | | | | |
|---|-------------|--|----------------------------------|---|-------|----------------------------|
| 7 | <i>i</i> Pr | TMSOTf | (TMS) ₃ SiH | 3 | >98:2 | <i>R</i> - 76a (60) |
| 8 | <i>t</i> Bu | BF ₃ .OEt ₂ | Bu ₃ SnH ^b | 8 | >98:2 | <i>R</i> - 76b (66) |
| 9 | <i>t</i> Bu | BF ₃ .OEt ₂ ^d | Bu ₃ SnH ^b | 8 | >98:2 | <i>R</i> - 76b (75) |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Adiciones sucesivas de Et₃B (1.5 eq)/O₂ cada 1.5 h. ^c Se recupera la imina de partida inalterada. ^d 2.1 equiv. ^e Se obtiene el producto de reducción de la imina **77**.

4.3.2.2. Influencia del precursor radicalico.

Para determinar cuáles de los radicales generados con nuestro sistema de iniciación dan reacción con las *N*-*terc*-butilsulfinilimas, estudiamos la evolución de la imina **51** en presencia de una serie de reactivos yodados y bromados, como fuente radicalica, usando las condiciones que mejores resultados habían proporcionado en la adiciones de *isopropilo* y *terc*butilo.



En primer lugar probamos bromuros comerciales (bromuros de alilo, bencilo, metoximetilo y de ciclohexilo, el acetal dietílico del bromoacetaldehído, el 2-bromo propanoato de etilo y la 2-bromobutirolactona), previamente utilizados con éxito⁶⁹ como precursores de radicales en presencia de Et₃B y O₂. Sin embargo, todos los intentos de adición de los correspondientes radicales resultaron infructuosos (tabla 4.4). Con bromuro de alilo la conversión fue tan solo del 50% y, con los demás, solo se obtuvo una mezcla 1:1 del compuesto *R*-**76c** (resultante de la adición del radical etilo a la imina) y el producto de reducción **77**. La formación de *R*-**76c** en cantidad apreciable se debe a la necesidad de adicionar periódicamente Et₃B y O₂ para que la reacción tenga lugar, lo que genera una gran cantidad de radicales etilo procedentes de la ruptura homolítica del enlace C-B, que compiten con los radicales alilo, menos reactivos a pesar del exceso (10 equiv) de bromuro de alilo utilizado (entrada 1, tabla 4.4). En las reacciones con bromuro de bencilo y con bromometoximetano, vemos que no hay reacción con el primero y con el segundo se observa que desaparece completamente la imina, pero se obtiene una mezcla compleja de reacción, en la que no se detecta la formación del aducto deseado (entradas 2 y 3, tabla 4.4). Con el acetal dietílico del bromoacetaldehído la conversión es muy pequeña (10%) y solo se forma el producto de adición de etilo

⁶⁹ a) Sibi, M. P.; Rheault, T. R.; Chandramouli, S. V.; Jasperse, C. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 2924. b) Sibi, M. P.; Zimmerman, J.; Rheault, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 4521.

(entrada 4, tabla 4.4). Se probaron también derivados bromados funcionalizados secundarios [2-bromopropanoato de etilo y la 3-bromodihidrofuran-2(3*H*)-ona] buscando una mayor estabilidad en los radicales generados, pero con ninguno de ellos se obtiene el aducto deseado (entradas 5 y 6, tabla 4.4). Con el bromuro de ciclohexilo la adición del radical secundario tiene lugar con una total diastereoselectividad, aunque también se obtiene el producto de reducción, recuperándose un 50% de la imina de partida inalterada (entrada 7, tabla 4.4). Con el fin de establecer si la falta de reactividad encontrada en la adición de bromuro de ciclohexilo se debe a un problema de reactividad del propio radical o a dificultades de formación de éste por utilizar un bromuro en lugar de un yoduro, se repitió la reacción utilizando yoduro de ciclohexilo como precursor radical ico. En este caso se obtuvo el aducto de ciclohexilo *R*-**76d** como único diastereómero con un excelente rendimiento, tal como sucedía en la adición con yoduro de isopropilo. Con este resultado, se pone de manifiesto que nuestras condiciones de reacción no resultan eficientes para la generación de radicales a partir de derivados bromados y por tanto solo deben utilizarse derivados yodados como precursores radical icos.

Tabla 4.4

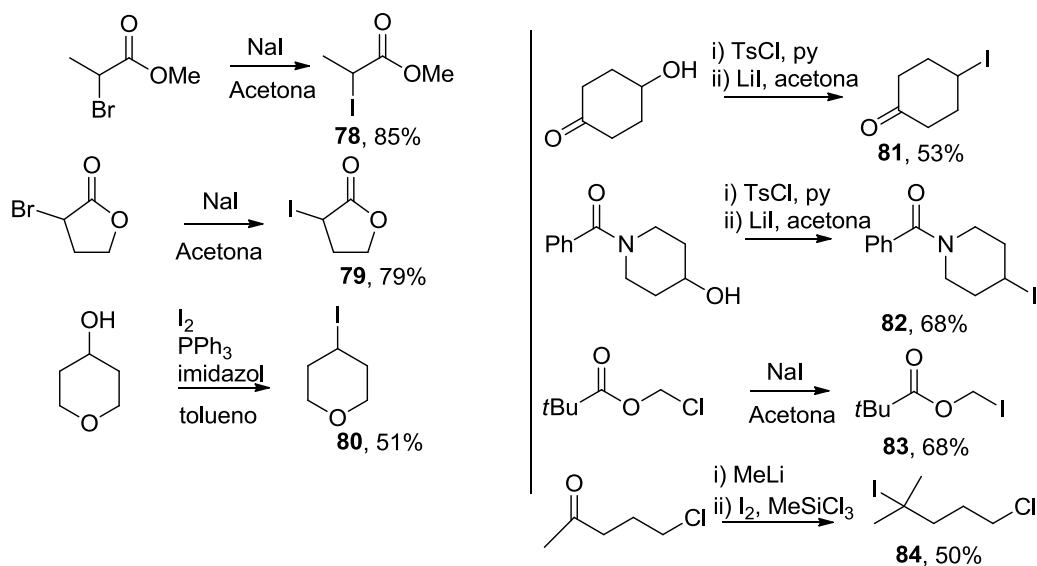
| Entrada | R-X | <i>t</i> (h) | Conversión (%) | Aducto: <i>R</i> -76c:75 ^a |
|----------------|------------------------|-----------------|----------------|---------------------------------------|
| 1 | Alil-Br | 6 ^b | 50 | 0:50:50 |
| 2 | Bn-Br | 20 ^b | - | - ^c |
| 3 | MeOCH ₂ -Br | 1 | - | - ^d |
| 4 ^d | | 6 ^b | 10 | 0:100:0 |

| | | | | |
|----------------|---|----------------|-----|-----------------------|
| 5 ^d |  | 6 ^b | 50 | 0:100:0 |
| 6 ^d |  | 6 ^b | - | - ^c |
| 7 | Cy-Br | 3 | 51 | 60 ^f :0:40 |
| 8 | Cy-I | 3 | 100 | 100 ^g :0:0 |

^a Proporción determinada por ¹H-RMN. ^b Adiciones sucesivas de Et₃B (1.5 eq)/O₂ cada 1.5h. ^c Se recupera la imina inalterada. ^d Mezcla compleja. ^e 2.1 eq. de BF₃OEt₂. ^f ed >98:<2. ^g Se obtiene un 90% (rd >98:<2) del aducto de ciclohexilo (R-76d).

4.3.3. SÍNTESIS DE YODUROS PRECURSORES.

Dado que los yoduros secundarios y terciarios utilizados como precursores no eran comerciales, hubieron de ser sintetizados a partir de los alcoholes, tosilatos o derivados bromados correspondientes como se indica en el esquema 4.36 y se detalla en la parte experimental.



Esquema 4.36

4.3.4. ESTUDIO DE LA REACCIÓN CON YODUROS COMO PRECURSORES RADICÁLICOS.

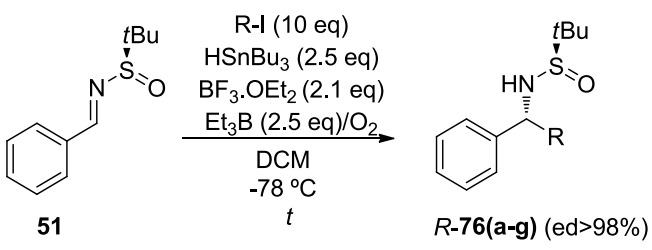
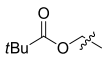
Partiendo de los derivados yodados comerciales disponibles y de los sintetizados por nosotros (**78-84**, esquema 4.36), iniciamos un estudio de las posibilidades sintéticas de nuestra adición radicálica. En algunas de las reacciones fallidas antes indicadas, habíamos obtenido el aducto de etilo *R*-**76c** como producto secundario, como consecuencia de la gran reactividad del radical etilo que se forma a partir del Et₃B. Con objeto de sintetizar *R*-**76c** con buen rendimiento se llevó a cabo la reacción solo con Et₃B, en ausencia de otros compuestos yodados, esperando obtener únicamente el aducto de etilo, pero en estas condiciones se obtiene una mezcla compleja en la que no se detecta el aducto de etilo deseado (entrada 4, tabla 4.5). Sin embargo, éste se obtiene diastereoisoméricamente puro con un rendimiento del 60% utilizando yoduro de etilo como precursor radicálico (entrada 5, tabla 4.5). Desgraciadamente este buen resultado no se reprodujo con otros yoduros de alquilo primarios (yodobutano o 1-cloro-2-yodoetano, entradas 6-7, tabla 4.5), ni con derivados funcionalizados precursores de radicales primarios estabilizados por grupos trifluorometilo, ciano o etoxycarbonilo, recuperándose, en todos los casos, la imina de partida inalterada (entradas 8-10, tabla 4.5). Este resultado puede ser debido tanto a problemas en la generación del radical como a su baja reactividad frente al carbono imínico. El uso de pivalato de yodometilo⁷⁰ (utilizado con éxito en adiciones radicálicas a tosil iminas bajo condiciones de Et₃B y O₂) permite obtener el aducto deseado *R*-**76e** (R = CH₂O-Piv), pero sólo con un 19% de rendimiento observándose además un 34% del compuesto **76f** (entrada 11, tabla 4.5). También resultaron infructuosos los ensayos con yoduro de alilo y yoduro de bencilo (entradas 12 y 13, tabla 4.5).



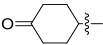
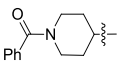

Tras los decepcionantes resultados obtenidos en la adición de radicales primarios, probamos una serie de yoduros secundarios y terciarios diferentemente funcionalizados (entradas 15-19, tabla 4.5). De todos los secundarios, sólo el 4-yodotetrahidro-2*H*-pirano condujo al aducto deseado (*R*-**76g**) con un rendimiento aceptable (65%) y total estereoselectividad, aunque se requieren 6 equiv. de BF₃·OEt₂ para que la conversión sea total (entrada 16, tabla 4.5). Entre los yoduros terciarios estudiados, sólo el 1-cloro-

⁷⁰ a) Yamada, K.; Nakano, M.; Maeskawa, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3805. b) Yamada, K.; Konishi, T.; Nakano, M.; Fujii, S.; Cadou, R.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1547.

4-yodo-4-metilpentano dio lugar al aducto esperado *R*-**76h** con un rendimiento del 50%, algo menor que el obtenido en la adición del radical secundario derivado el tetrahidropirano, probablemente por ser menos reactivo dado su mayor impedimento estérico (entrada 19, tabla 4.5).

Tabla 4.5

|  | | | |
|--|---|-----------------|---|
| Entr. | R | t (h) | Aducto (Rdto.%) |
| 1 | <i>i</i> -Pr | 1.1 | <i>R</i> - 76a (91) |
| 2 | <i>t</i> -Bu | 8 | <i>R</i> - 76b (75) |
| 3 | Cy | 1.5 | <i>R</i> - 76d (90) |
| 4 | - | 6 | - ^{a, b} |
| 5 | Et- | 5 | <i>R</i> - 76c (60) |
| 6 | CH ₃ (CH ₂) ₃ - | 6 | <i>R</i> - 76c (35) ^c |
| 7 | ClCH ₂ CH ₂ - | 6 | - ^d |
| 8 | CF ₃ CH ₂ - | 6 | - ^d |
| 9 | CNCH ₂ - | 6.5 | - ^d |
| 10 | EtO ₂ C-CH ₂ - | 6 | - ^d |
| 11 |  | 24 ^e | <i>S</i> - 76e (19) 76f (34) |

| | | | |
|----|---|-----|--------------------------------|
| 12 | Alil- | 9 | - ^f |
| 13 | Bn- | 6 | - ^d |
| 14 |  | 7 | R-76g (65) ^g |
| 15 |  | 6 | - ^a |
| 16 |  | 4 | - ^{d,g} |
| 17 |  | 5 | - ^{d,g} |
| 18 |  | 6 | - ^{d,g} |
| 19 | ClCH ₂ CH ₂ CH ₂ (CH ₃) ₂ C- ^h | 7.5 | R-76h (50) |

Las reacciones se llevan a cabo con adiciones sucesivas de Et₃B (1.5 eq)/O₂ cada 1.5h. ^a Mezcla compleja. ^b La reacción se lleva a cabo sin RI. ^c Determinado por ¹H-RMN. ^d Imina de partida. ^e 12h de adiciones sucesivas (Et₃B (1.5 eq)/O₂ cada 1.5h), + 12h de reacción. ^f Se obtiene el producto de reducción de la imina **77**. ^g Se  a nen 6 equiv. de BF₃ OEt₂. ^h Se  a nen 13 eq del precursor yodado.

De los resultados obtenidos se puede extraer como conclusión que la adición de radicales etilo y radicales secundarios y terciarios alquílicos a *N*-*t*-butilsulfinil aldiminas se produce con buenos rendimientos y una diastereoselectividad total, por lo que esta metodología es aplicable a la síntesis de aminas bencílicas enantioméricamente puras sustituidas en posición   por restos alquílicos secundarios y terciarios. La presencia de grupos carbonilo en los radicales secundarios y terciarios inhibe la reacción.

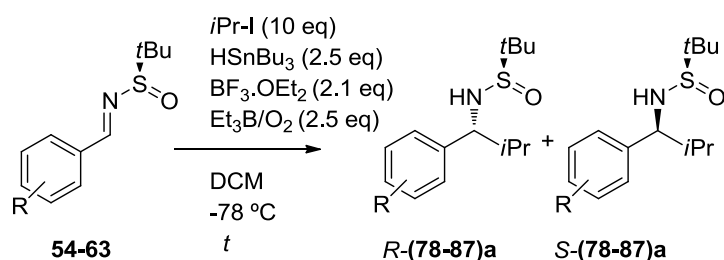
4.3.5. ACEPTORES RADICÁLCICOS ARÍLCICOS. INFLUENCIA DE LA SUSTITUCIÓN EN EL ANILLO.

Para establecer el alcance de la reacción, se evaluó la influencia de la sustitución en distintas posiciones del anillo imínico con el fin de estudiar, tanto la activación ó desactivación que aportan al C=N, como su compatibilidad con el proceso de adición radicalica. Se analizó el efecto de grupos donadores y atractores de electrones, sin olvidarnos de aquellos que no son compatibles con los procesos de adición iónica más agresivos.

Los resultados obtenidos empleando yoduro de *isopropilo* como fuente radicalica se describen en la Tabla 4.6. Como se puede observar, existe una pequeña influencia del efecto electrónico de los sustituyentes sobre la reactividad, de forma que los centros imínicos más electrófilos (por poseer sustituyentes atractores de electrones en el anillo) son más reactivos. Así, los compuestos con restos arílicos pobres en electrones (**54**, **58** y **60**) completan sus reacciones en 30-40 minutos, mientras los que poseen grupos donadores en el anillo (**56** y **62**) necesitan 2-3 horas y adiciones sucesivas de Et₃B para que la reacción finalice. Este resultado está de acuerdo con el ligero carácter nucleófilo atribuido a los radicales alquílicos como el *iso*-propilo (ver capítulo 1, pags. 16-19). Por otra parte, también se aprecia una pequeña influencia de la posición (*orto* o *para*) del sustituyente sobre la reactividad, que hace menos reactivos a los derivados *orto* cualquiera que sea su carácter electrónico, lo que sugiere una pequeña contribución de los factores estéricos. La única excepción a este comportamiento se observa en el caso del *o*-OH derivado (entrada 10) que evoluciona en menos tiempo que su isómero *p*-OH (entrada 9) y no necesita las adiciones sucesivas de Et₃B. Este aumento de la reactividad podría estar relacionado con la activación del enlace imínico que proporciona la formación de un enlace de hidrogeno entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno.⁵⁰ Finalmente, hemos de comentar que la estereoselectividad de la adición es completa, independientemente de la naturaleza electrónica del grupo y de su posición en el anillo, obteniéndose un solo diastereoisómero de la sulfinamida α -*isopropil* sustituida correspondiente. La única excepción a este comportamiento se observa en la reacción con la *o*-hidroxibencilidensulfinilimina, que conduce a un compuestos con solo un 70% de *ed*. No obstante, el dato más relevante que se aprecia en la tabla es la compatibilidad de los radicales reactivos con grupos electrófilos presentes en el sustrato, como el ciano ó el metoxycarbonilo, que nunca podrían haber sido utilizados con reactivos nucleófilos

del tipo RLi o RMgX. El empleo de las condiciones radicálicas permite obtener limpiamente los productos de adición con un completo control de la estereoselectividad y sin que se detecte la formación de subproductos resultantes de una reacción competitiva con los grupos CN, Br ó CO₂Me. También debemos destacar la compatibilidad con el grupo OH, que no necesita protección.⁵⁰ No obstante, la baja reactividad del *p*-OH derivado (requiere adiciones sucesivas de Et₃B/O₂), podría ser indicativa de la formación de radicales fenóxido.

Tabla 4.6



| Entrada | R | t (h) | r.d. (%) ^a | Producto (%) |
|---------|--|----------------|-----------------------|----------------------------|
| 1 | <i>p</i> CN- (54) | 0.5 | >98:2 | <i>R</i> - 78a (89) |
| 2 | <i>o</i> CN- (55) | 0.75 | >98:2 | <i>R</i> - 79a (85) |
| 3 | <i>p</i> OMe- (56) | 2 | >98:2 | <i>R</i> - 80a (75) |
| 4 | <i>o</i> OMe- (57) | 3 ^b | >98:2 | <i>R</i> - 81a (91) |
| 5 | <i>p</i> Br- (58) | 0.7 | >98:2 | <i>R</i> - 82a (90) |
| 6 | <i>o</i> Br- (59) | 1.5 | >98:2 | <i>R</i> - 83a (84) |
| 7 | <i>p</i> CO ₂ Me- (60) | 0.5 | >98:2 | <i>R</i> - 84a (98) |
| 8 | <i>o</i> CO ₂ Me- (61) | 3 | >98:2 | <i>R</i> - 85a (83) |
| 9 | <i>p</i> OH- (62) | 3 ^b | >98:2 | <i>R</i> - 86a (70) |

| | | | | |
|----|----------------------------|-----|-------|--|
| 10 | <i>o</i> OH- (63) | 0.3 | 85:15 | <i>R</i> - 87a + <i>S</i> - 87a (80) |
|----|----------------------------|-----|-------|--|

^a Determinada por ¹H-RMN. ^b Se lleva a cabo con adiciones de 1.5 equiv de Et₃B/O₂ cada hora.

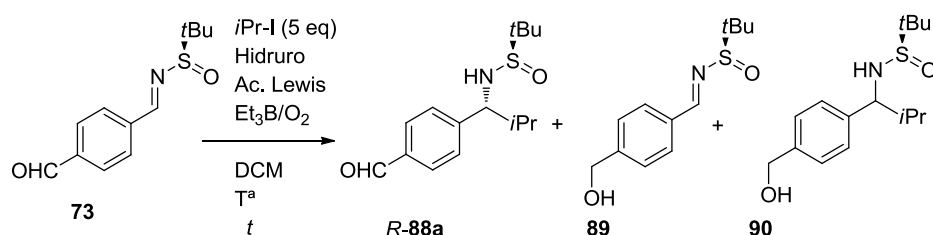
La formación de enlaces de hidrogeno intermoleculares O-H \cdots N, se propone como responsable de la mayor reactividad del grupo *o*-OH (reacciona en 20 min y no requiere adiciones sucesivas de Et₃B/O₂). Las iminas del esquema 4.22 (ver pag. 234), con un grupo *o*-OH, presentan una estabilización extra del radical aminilo intermedio, por la deslocalización que presenta el radical a través del anillo aromático⁷¹ debido a una transferencia 1,4 de hidrógeno con el grupo hidroxilo,⁵⁰ que hace que aumente su reactividad. Por tanto, el aumento de reactividad observado para la imina **63** (reacciona en 20 min y no requiere adiciones sucesivas de Et₃B/O₂), podría ser debido al mismo efecto, en este caso se daría una transferencia 1,5 de hidrógeno. Otra cuestión importante es que la imina *o*-hidroxilada es la única que no evoluciona con un control total de la estereoselectividad (cosa que no sucede con el *p*-hidroxi derivado), pues posiblemente la formación del enlace de hidrógeno intramolecular, alterará significativamente la composición del equilibrio conformacional en torno al enlace N-S justificando este comportamiento (véase mas adelante).

Con el fin de estudiar si la adición radicalica resulta compatible con la presencia de un grupo carbonilo en el resto aromático de la aldimina, se estudió la adición radicalica de *iso*-propilo a los aldehídos **72** (*N*-*terc*-butanosulfinil 2-formilbencilidenimina) y **73** (*N*-*terc*-butanosulfinil 4-formilbencilidenimina) y a la cetona **64** (*N*-*terc*-butanosulfinil 4-acetilbencilidenimina). La reacción de **73** en las condiciones optimizadas para el proceso de adición radicalica dio lugar al aducto deseado, *R*-**88a**, con total estereoselectividad (e.d. > 98%) como producto mayoritario. No obstante, se obtuvieron también los compuestos **89** y **90**, que resultan de la reducción, con el SnBu₃H presente, de los grupos formilo del producto de partida y del aducto **88a** (entrada 1, tabla 4.7). Es de destacar que el enlace C=N no parece afectarse en las condiciones de la reacción. Todos los intentos realizados para minimizar la formación de **89** y **90** resultaron infructuosos. Contra todo pronóstico, la disminución de la cantidad de SnBu₃H (entrada 2, tabla 4.7) determinó la formación exclusiva del producto **89**, lo que indica que se ha inhibido la adición radicalica al C=N. El mismo resultado se obtiene cuando se adiciona lentamente

⁷¹ Russel, G. A.; Wang, L.; Rajaratnam, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8988.

el hidruro de tributilestaño al medio de reacción (entrada 3, tabla 4.7) y cuando la reacción se realiza en presencia de Ph_3SnH (entrada 4, tabla 4.7). El empleo de $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ como propagador de cadena, tanto en presencia de BF_3OEt_2 como de TMSOTf (condiciones reductoras menos energicas), no produjo la reducción del grupo formilo pero tampoco tuvo lugar la adición radicalica, recuperándose la imina de partida inalterada (entradas 5 y 6, tabla 4.7). El aumento de la cantidad del precursor radicalico (10 equivalentes de yoduro de *iso*-propilo en vez de 5), intentando favorecer la adición frente a la reducción, tampoco dio lugar a cambios significativos en los resultados (comparar entradas 1 y 7, tabla 4.7). Los mejores resultados se obtuvieron al disminuir la temperatura hasta -100°C , con lo que se obtuvo una mezcla 70:30 del aducto deseado (que se aísla con un rendimiento del 53%) y el producto **89**, de reducción del aldehído (entrada 8, tabla 4.7). No obstante, el mejor rendimiento del aducto *R*-**88a** (80%) se consiguió indirectamente por oxidación del producto **90**, formado como único producto en presencia de 3.5 equiv del hidruro de estaño y 2 equiv de ácido de Lewis (entrada 9, tabla 4.7).

Tabla 4.7



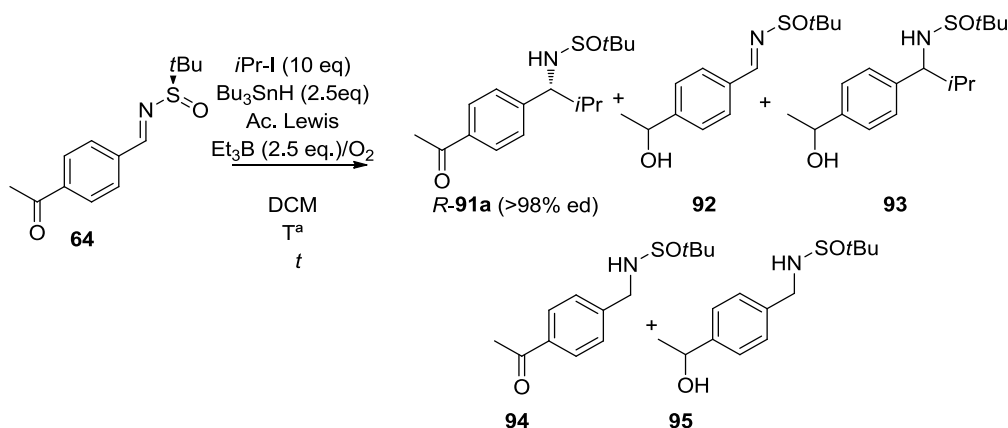
| Ent. | Ac. Lewis (equiv) | Hidruro (equiv) | T^a ($^\circ\text{C}$) | t (h) | <i>R</i> - 88a : 89 : 90 ^a | <i>R</i> - 88a (%) |
|------|---------------------------------|--|----------------------------|---------|--|---------------------------|
| 1 | BF_3OEt_2 (1,1) | Bu_3SnH (2.5) | -78 | 0,5 | 53:16:31 | - |
| 2 | BF_3OEt_2 (1,1) | Bu_3SnH (1) | -78 | inst | 0:100:0 | - |
| 3 | BF_3OEt_2 (1,1) | Bu_3SnH (2.5) ^b | -78 | 1.5 | 0:100:0 | - |
| 4 | BF_3OEt_2 (1,1) | Ph_3SnH (2.5) | -78 | 0.1 | 0:100:0 | - |
| 5 | BF_3OEt_2 (1,1) | $(\text{TMS})_3\text{SiH}$ (2.5) | -78 | 3.5 | - ^c | - |

| | | | | | | |
|----------------|--|--|------|-----|----------------|-----------------|
| 6 ^d | TMSOTf (1.1) | (TMS) ₃ SiH (2.5) | -78 | 1.5 | - ^c | - |
| 7 | BF ₃ OEt ₂ (1,1) | Bu ₃ SnH ^d (2.5) | -78 | 0,5 | 54:14:32 | - |
| 8 | BF ₃ OEt ₂ (1,1) | Bu ₃ SnH (2.5) | -100 | 2 | 70:30:0 | 53 |
| 9 | BF ₃ OEt ₂ (2.1) | Bu ₃ SnH (3.5) | -78 | 1 | 0:0:100 | 80 ^e |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Adición lenta. ^c Se recupera la imina de partida. ^d Se adiciona 10 equiv *i*PrI. ^e Rdto de *R*-**88a** obtenido tras la oxidación de **90** con MnO₂.

Cuando se aplicaron las condiciones optimizadas de la adición radicalica al acetil derivado **64**, se obtuvo también una mezcla del aducto deseado con diferentes productos de reducción (tabla 4.8). Las mayor parte de las variaciones efectuadas en dichas condiciones tampoco proporcionaron buenos resultados, tal y como sucedía partiendo de **73**. Tan solo comentar que el empleo de TMSOTf permite detectar en la mezcla los productos de reducción del C=N **94** y **95** (entrada 5, tabla 4.8), no observados a partir del aldehído **73**. Los resultados más relevantes fueron los obtenidos a -100 °C (entrada 6), que indican la formación exclusiva del aducto deseado, *R*-**91a**, con un 72% de rendimiento y un exceso diastereomérico mayor del 98%. La diferencia entre este resultado y el obtenido a partir de **73** en las mismas condiciones (entrada 8 de tabla 4.7) puede justificarse por la menor reactividad del grupo MeCO de **64** respecto de la del formilo de **73**. Este resultado demuestra que también la presencia de grupos carbonilo de cetonas es compatible con la adición radicalica a sulfinilimas, lo que su pone su principal ventaja respecto de las adiciones de organometálicos.

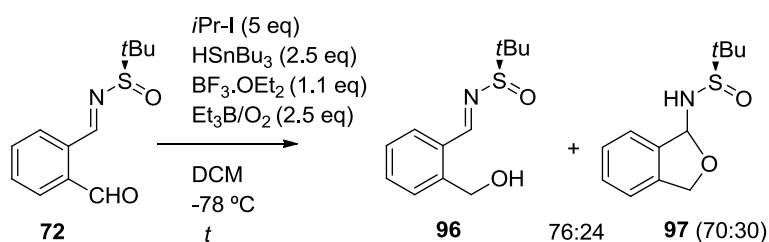
Tabla 4.8



| Entra da | Ac. Lewis (eq.) | T ^a ( C) | t (h) | 91a:92:93:94:95 ^a | R-49a (%) |
|-------------|---|------------------------|-------|------------------------------|--------------|
| 1 | BF ₃ OEt ₂ (1.1) | -78 | 0.1 | 24:36:43:0:0 | - |
| 2 | BF ₃ OEt ₂ (0.75) | -78 | 0.1 | - ^b | - |
| 3 | BF ₃ OEt ₂ (0.95) | -78 | 0.1 | - ^b | 18 |
| 4 | BF ₃ OEt ₂ (2) | -78 | 0.1 | 0:55:45:0:0 | - |
| 5 | TMSOTf (1.1) | -78 | 0.1 | 0:0:0:60:40 | - |
| 6 | BF ₃ OEt ₂ (1.1) | -100 | 4 | 100:0:0:0:0 | 72 |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Mezcla compleja.

Finalmente, cuando la reacción radicálica en las condiciones habituales se llevó a cabo sobre la imina **72**, que presenta un grupo formilo en posición *orto*, se obtuvo una mezcla 76:24 del producto de reducción del formilo, **96**, y el producto ciclado **97**, obtenido con baja estereoselectividad (40% de, esquema 4.37).



Esquema 4.37

En este punto, de nuevo con el fin de seguir estudiando la aplicabilidad del sistema de adición radicálica, se probaron otras iminas aromáticas como aceptores radicálicos. Así, la furanil imina **65** conduce al aducto deseado con buen rendimiento y con una diastereoselectividad total (entrada 1, tabla 4.9). Sin embargo, la presencia de n tr geno en el heterociclo produce interferencias en la reacción radicálica, por lo que tanto la 2-piridil imina **66** como la 3-piridil imina **67** conducen a mezclas complejas de reacción en las que no se detecta el correspondiente aducto de *iso*-propilo (entradas 2 y 3, tabla

4.9). Cuando la reacción se lleva a cabo con la sulfinilimina α,β -insaturada **68**, se produce la adición radicalica sobre el producto de reducción del doble enlace por el SnBu_3H , que tiene lugar de forma instantánea. Desgraciadamente, con una diastereoselectividad prácticamente nula (entrada 4, tabla 4.9). En cambio, la alquinil imina **69** da acceso a la correspondiente alquinil sulfinamida con un rendimiento y selectividad excelentes sin que se produzca reacción sobre el triple enlace (entrada 5, tabla 4.9).

Tabla 4.9

$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}(\text{S}(=\text{O})\text{tBu})$
 $\xrightarrow[\text{-78 } ^\circ\text{C}]{\text{DCM, } t}$
 $\text{R}-\text{CH}(\text{iPr})-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})\text{tBu}$
 $\text{R}-(\mathbf{98-99})\mathbf{a}$
 $\text{S}-(\mathbf{98-99})\mathbf{a}$
 $\text{Ph}-\text{CH}(\text{iPr})-\text{NH}-\text{S}(=\text{O})\text{tBu}$
 $\mathbf{100}$

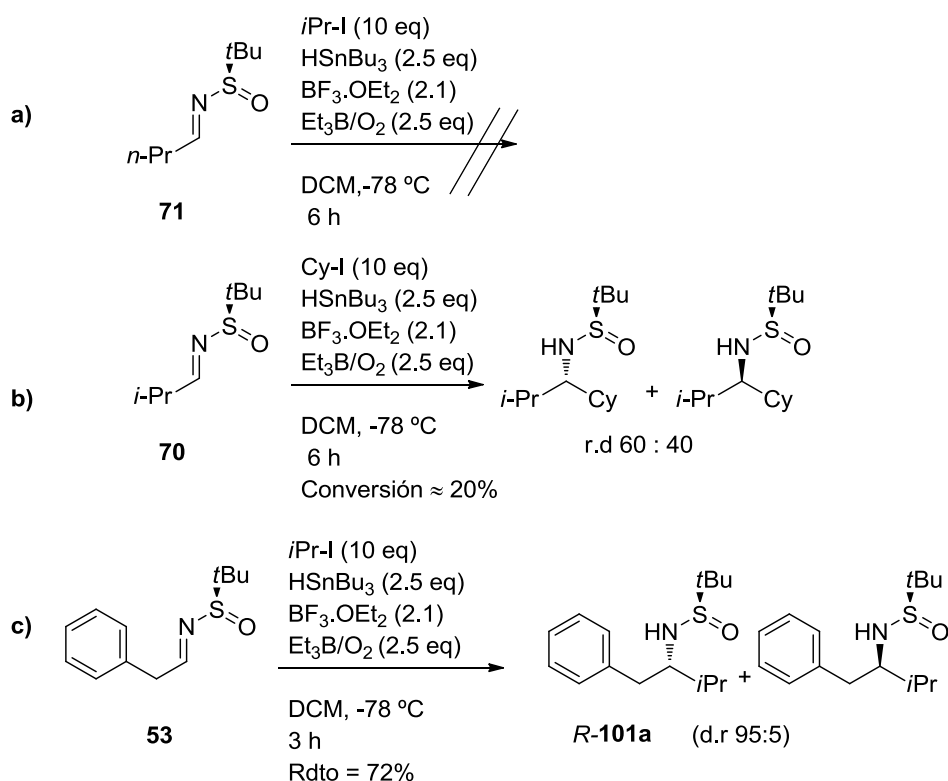
| Entr. | R | t (h) | r.d. (%) ^a | Aducto (Rdto.%) |
|-------|---------------------------------|-------|-----------------------|----------------------------|
| 1 | furil (65) | 0.75 | >98:2 | <i>R</i> - 98a (60) |
| 2 | 2-piridil (66) | 3 | - | - ^b |
| 3 | 3-piridil (67) | 3 | - | - ^b |
| 4 | <i>E</i> -CH=CHPh (68) | 3 | 55:45 (100) | 100 (60) |
| 5 | C≡CPh (69) | 0.2 | >98:2 | <i>R</i> - 99a (80) |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Mezcla compleja.

También se estudió el comportamiento de las *N*-sulfiniliminas alquílicas. Con la imina de cadena lineal **71**, en las condiciones tipo, desaparece el producto de partida sin que se observe la formación de productos de adición de isopropilo (reacción a, esquema 4.38). La reactividad de la imina **70** es muy pequeña, debido probablemente a problemas estéricos, apreciándose en las condiciones optimizadas de reacción una conversión del 20%. No obstante, en la mezcla compleja obtenida, se pudo detectar la

presencia del aducto de ciclohexilo, como mezcla 60:40 de diastereoisómeros (reacción b, esquema 4.38). Con la intención de mejorar este resultado se llevó a cabo la reacción con diferentes ácidos de Lewis [$\text{In}(\text{OTf})_3$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ y $\text{Yb}(\text{OTf})_3$] pero en todos los casos se forman mezclas complejas de reacción en las que no se reconoce el aducto deseado.

Por último, cuando se lleva a cabo la reacción con la bencil imina **53**, la adición transcurre con buen rendimiento y diastereoselectividad, aislándose el diastereoisómero mayoritario con un rendimiento del 72 % (reacción c, esquema 4.38). Con estos resultados podemos decir que, con la excepción de la bencil imina, la adición radicálica no resulta eficiente sobre iminas alquílicas.



Esquema 4.38

Los intentos de reacción con la cetimina **52**, que proporcionarían α -alquilsulfinamidas con un centro cuaternario, resultaron infructuosos, recuperándose en todos ellos la imina de partida inalterada.

4.3.6. APLICACIÓN DE LA ADICIÓN RADICÁLICA A *N*-SULFINILIMINAS PARA LA SÍNTESIS DE AMINOFENOLES ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS.

Las adiciones radicálicas a iminas arílicas sustituidas con grupos hidroxilo ofrecen la posibilidad de sintetizar aminofenoles enantioméricamente puros, tales como los indicados en la figura 4.3, que constituyen un grupo importante de ligandos quirales⁷² en arilaciones y adiciones enantioselectivas de ácidos aril borónicos^{72a,b} y Et_2Zn ^{72d,e} a aldehídos. A la vez, son intermediarios interesantes en la preparación de compuestos farmacológicamente activos.⁷³ De particular interés resultan las aminas **XVII** y **XVIII**, que han sido utilizadas como productos de partida para la síntesis de diferentes ligandos,⁷⁴ destacando ligandos carbeno *N*-heterocíclicos empleados en procesos altamente estereoselectivos de síntesis catalítica de oxiindoles en presencia de paladio.^{74a-c}

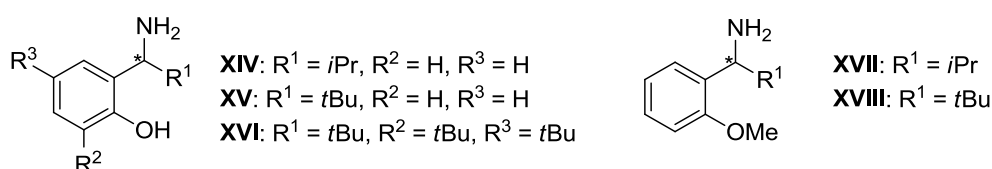


Figura 4.3

La síntesis de los aminofenoles y las *o*-metoxifenil aminas se suele realizar mediante resolución enzimática⁷⁵ o química,^{76,72d} si bien todos resultan procesos trabajosos y con bajos rendimientos.

Como alternativa a los métodos de resolución, el grupo de Bernardinelli ha desarrollado una síntesis asimétrica de *tert*-butil *o*-hidroxi y *tert*-butil *o*-metoxibencilaminas. El método escogido, que se representa en el esquema 4.39,⁷⁶ es la

⁷² a) Schwenkreis, T.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785. b) Yang, X. F.; Hirose, T.; Zhang, G. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 415. c) Kundig, E. P.; Meier, P. *Helv. Chim. Acta*, **1999**, *82*, 1360. d) Yang, X. -F.; Wang, Z. -H.; Koshizawa, T.; Yasutake, M.; Zhang, G. -Y.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1257. e) Yang, X. -F.; Hirose, T.; Zhang, G. -Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1670.

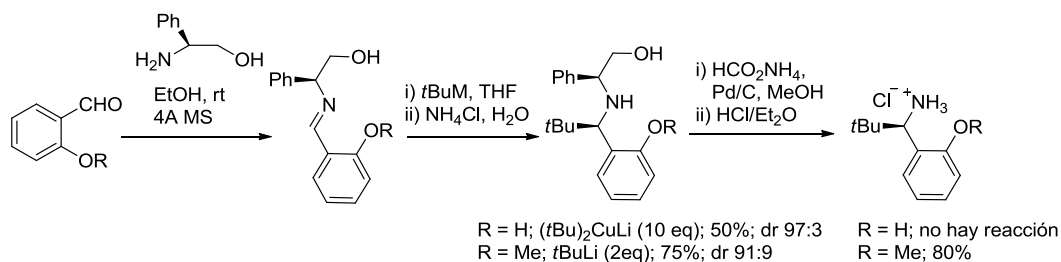
⁷³ Kogen, H.; Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Koyama, K.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3359.

⁷⁴ a) Jia, Y. -X.; Katayev, D.; Bernardinelli, G.; Seidel, T. M.; Kundig, E. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6300. b) Kundig, E. P.; Seidel, T. M.; Jia, Y. -X.; Bernardinelli, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484. c) Jia, Y. -X.; Hillgren, J. M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kundig, E. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4040. d) Constant, S.; Tortoioli, S.; Müller, J.; Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2082.

⁷⁵ Vijayanthi, T.; Chadha, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 93.

⁷⁶ Bernardinelli, G.; Fernandez, D.; Gosmini, R.; Meier, P.; Ripa, A.; Schupfer, P.; Treptow, B.; Kundig, E. P. *Chirality* **2000**, *12*, 529.

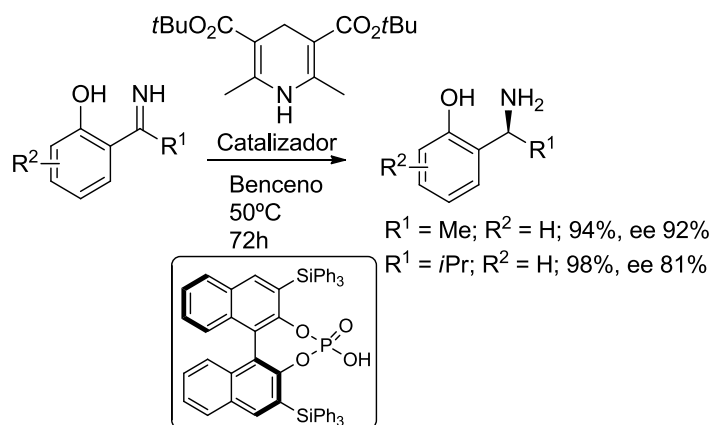
alquilación diastereoselectiva de iminas quirales derivadas del fenilglicinol. Para obtener el derivado hidroxílico (R= H), es necesario emplear 10 equivalentes de $(t\text{Bu})_2\text{CuLi}$, y aunque se obtiene una buena diastereoselectividad, el rendimiento resulta solamente moderado (50%). Además, y como principal inconveniente, no es posible eliminar el auxiliar quiral para generar el aminofenol libre. Si se consigue preparar la amina **XVIII**, ya que en este caso es posible liberar la amina, pero la diastereoselectividad de la adición del *terc*butil litio resulta inferior, obteniéndose una mezcla 91:8 de diastereoisómeros tras la correspondiente purificación.



Esquema 4.39

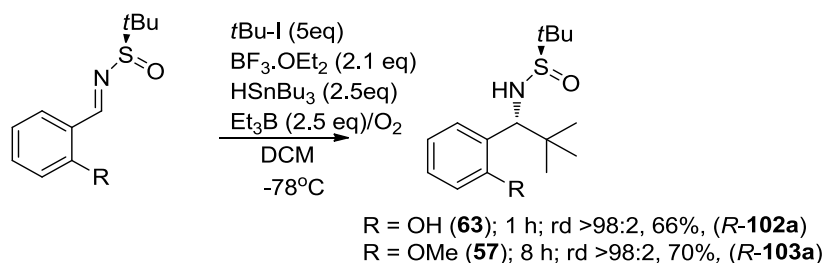
Más recientemente, se ha descrito la preparación de amino fenoles mediante hidrogenación enantioselectiva de cetimas, no sustituidas en el nitrógeno, catalizada por ácidos fosfóricos quirales. Pero en esta reacción, cuando el volumen de R^1 aumenta, el exceso enantiomérico desciende sensiblemente. Hay que destacar que en ningún caso se aborda la síntesis de la 1-(2-metoxifenil)-2,2-dimetilpropano-1-amina (**XV**) (esquema 4.40).⁷⁷

⁷⁷ Nguyen, T. B.; Bousserouel, H.; Wang, Q; Quéritte, F. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4705.



Esquema 4.40

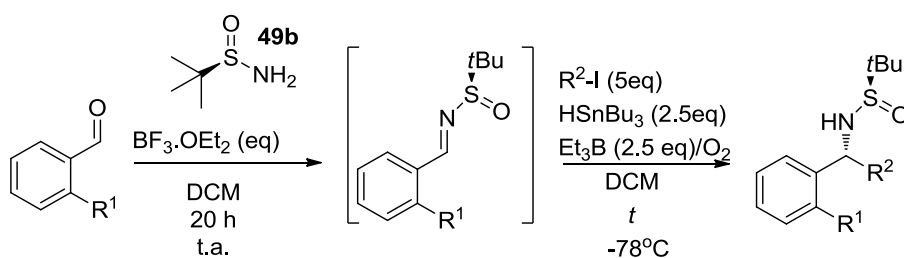
En condiciones radicálicas se podría acceder fácilmente a este tipo de compuestos, mediante la adición de radicales alquilo R^1 sobre las correspondientes *N*-sulfinil *o*-hidroxi- y *N*-sulfinil *o*-metoxibencilideniminas. De hecho, una vez preparadas las sulfonamidas **R-87a** y **R-81a** por reacción de las sulfiniliminas **63** y **57** respectivamente con *i*PrI (Tabla 4.7), éstas podrían transformarse respectivamente en los compuestos **XIV** y **XVII** por desulfinilación. Como hemos indicado, la sulfonamida **R-81a** se obtiene con una diastereoselectividad total (entrada 4, Tabla 4.6), pero desgraciadamente, la adición radicalica de *iso*-propilo a la *o*-hidroxibencilidenimina **63** no tiene lugar de manera totalmente estereoselectiva (70% *ed*, entrada 10, Tabla 4.6). Sin embargo, la adición de un radical más voluminoso, como el *terc*-butilo, se produce con total diastereoselectividad conduciendo al *o*-sulfinamidoalquil fenol diastereoméricamente puro **102a**, con un rendimiento del 66% (esquema 4.41). De igual manera, la adición de *terc*-butilo sobre la imina **57**, conduce a la correspondiente sulfonamida **103a** con una diastereoselectividad total y un rendimiento del 70% (esquema 4.41). La desulfinilación (ver apartado siguiente, pags. 269-270) de los aductos **102a** y **103a** proporcionará los aductos **XV** y **XVIII** (figura 4.3), respectivamente.



Esquema 4.41

En este punto, nos plantemos llevar a cabo la síntesis de las sulfinamidas precursoras de la *o*-hidroxi y *o*-metoxi amina (**XV** y **XVIII**), en un solo paso desde el aldehído, acoplando la condensación de la imina con la reacción de adición radicalica sin necesidad de aislar la imina intermedia, con el objetivo de conseguir una vía aún más sencilla y directa. Con el fin de comprobar si la reacción resultaba viable, se llevó a cabo en primer lugar partiendo del benzaldehído, así, en presencia de 2 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, observabamos que la condensación de la imina no es completa (entrada 1, tabla 4.10). Al aumentar a 3 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ obtenemos una conversión total hacia a la imina en el primer paso, lo que permite obtener la correspondiente sulfinamida **R-76a** con un rendimiento (70%) (entrada 2, tabla 4.10), similar al combinado obtenido cuando la reacción se lleva a cabo con aislamiento de la imina intermedia **51** (73%). Cuando se aplican estas mismas condiciones de reacción (3 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) tanto sobre el *o*-hidroxibenzaldehído como sobre el *o*-metoxibenzaldehído (entradas 3 y 4, tabla 4.10), y a pesar de observarse una condensación completa de la imina intermedia, no se observa en ningún caso los aductos de adición de *terc*-butilo deseados, obteniéndose inesperadamente una mezcla compleja y el producto de reducción de la imina **57**, respectivamente. En cambio cuando la reacción tiene lugar en presencia de 2 eq. de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, se obtienen los aductos deseados, también con una diastereoselectividad total, si embargo, los rendimientos de los aductos aislados descienden respecto a los obtenidos anteriormente mediante dos pasos de reacción (57% para **R-102a** y 49% para **R-103a**).

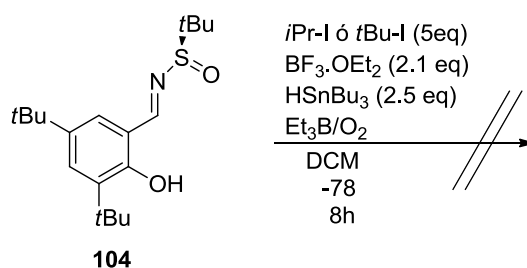
Tabla 4.10



| Entr. | R ¹ | R ² | BF ₃ .OEt ₂ (eq.) | t (h) | r.d. (%) | Aducto (Rdto.%) |
|-------|----------------|----------------|---|-------|----------|-----------------------------|
| 1 | H | <i>i</i> Pr | 2 | - | - | - ^a |
| 2 | H | <i>i</i> Pr | 3 | 1.5 | >98:2 | <i>R</i> - 76a (70) |
| 3 | OH | <i>t</i> Bu | 3 | 1 | - | - ^b |
| 4 | OMe | <i>t</i> Bu | 3 | 1 | - | - ^c |
| 5 | OH | <i>t</i> Bu | 2 | 1 | >98:2 | <i>R</i> - 102a (42) |
| 6 | OMe | <i>t</i> Bu | 2 | 8 | >98:2 | <i>R</i> - 103a (38) |

^a 85 % de conversión en la condensación de la imina. ^b Mezcla compleja. ^c Producto de reducción de la imina.

A la vista de estos resultados del esquema 4.41, intentamos la preparación del aminofenol con dos restos *tert*-butilo (**XVI**), que había sido utilizado como ligando quiral con excelentes resultados estereoquímicos en reacciones de arilación de aldehídos arílicos.^{72b,d} La adición radicalica se llevó a cabo siguiendo la metodología habitual, sobre la imina voluminosa **104**, preparada a partir del aldehído correspondiente por condensación con la *tert*-butilsulfinamida **49b**. Sin embargo, no se pudieron obtener, vía radicalica, ni los aductos de *iso*-propilo ni los de *tert*-butilo, recuperandose la imina de partida inalterada tras largos tiempos de reacción y adiciones sucesivas de Et₃B y O₂ (esquema 4.42).



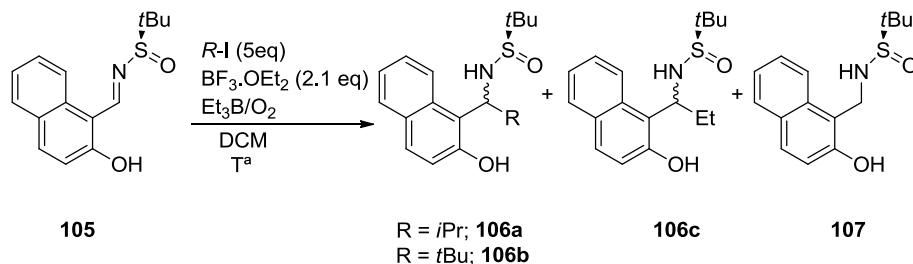
Esquema 4.42

También se intentaron preparar análogos alquílicos, con restos *iso*-propilo y *tert*-butilo, de la base de Betti, que han sido ampliamente utilizados como ligandos quirales.

⁷⁸ La síntesis de estos compuestos aparece descrita en la literatura mediante aminoalquilaciones del 2-naftol con el correspondiente aldehído, en presencia de amoníaco, lo que constituye una síntesis nada sencilla, a la que le sigue una complicada separación cromatográfica de los enantiómeros obtenidos.⁷⁹

Cuando se llevó a cabo la adición radicalica de yoduro de *terc*-butilo y yoduro de *iso*-propilo sobre la imina **105**, se pudo observar que después de tan solo 5 minutos ya se obtenía el producto **107**, de reducción de la imina (entradas 1-2, tabla 4.11). Para evitar la formación de **107** se llevó a cabo la adición radicalica de *iso*-propilo en ausencia de hidruro, y aunque la reacción tenía lugar, a diferencia de lo que venía ocurriendo con el resto de arilimas, no pudo evitarse la formación del aducto del radical etilo, y por otra parte la diastereoselectividad de la adición radicalica tanto de etilo como de *iso*-propilo es bastante pobre (entrada 3, tablas 4.11). La obtención del aducto de etilo **106c**, utilizando yoduro de etilo como precursor radicalico, conduce igualmente a una mezcla 67:33 de los dos diastereoisómeros (entrada 4, tabla 4.11). En vista de estos resultados, se realizaron intentos de adición de *terc*-butilo en ausencia de hidruro, pero la reacción no tiene lugar y se recupera la imina inalterada incluso aumentando la temperatura hasta alcanzar la temperatura ambiente (entrada 5, tabla 4.11).

Tabla 4.11



| Entr. | R-I | Hidruro (eq) | T ^a (°C) | t (h) | 106 (a-b)(ed):106c(ed)^a:107 |
|-------|---------------|---------------------------|---------------------|-------|---|
| 1 | <i>i</i> Pr-I | Bu ₃ SnH (2.5) | -78 | 5 min | 0:0:100 |
| 2 | <i>t</i> Bu-I | Bu ₃ SnH | -78 | 5 min | 0:0:100 |

⁷⁸ Cardellicchio, C.; Annunziata, M.; Capozzi, M.; Naso, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, 21, 507.

⁷⁹ Aranyi, A.; Istvan, I.; Pataj, Z.; Szatmari, I.; Fulop, F.; Armstrong, D. W.; Peter, A. *Chirality*, **2011**, 23, 549.

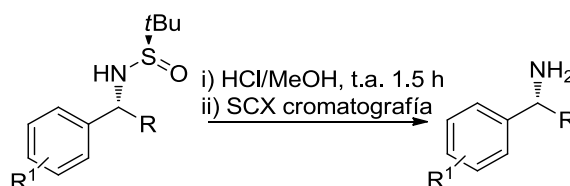
| (2.5) | | | | | |
|-------|---------------|---|------|---|-------------------------------|
| 3 | <i>i</i> Pr-I | - | -78 | 4 | 66(40):34(34) ^b :0 |
| 4 | Et-I | - | -78 | 3 | 0:100 (34):0 |
| 5 | <i>t</i> Bu-I | - | t.a. | 6 | - ^c |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b No separables por cromatografía. ^c Se recupera la Imina de partida.

4.3.7. REACCIONES DE DESPROTECCIÓN.

Para completar la aplicación de nuestra metodología a la síntesis de aminas ramificadas en posición α , era necesaria la desprotección de las sulfinamidas anteriormente sintetizadas. La desulfonilación se realizó, siguiendo el procedimiento descrito, con HCl/MeOH,¹⁸ llevándose a cabo la purificación cromatográfica de la amina primaria obtenida con una columna SCX (en estas condiciones se mejoran los rendimientos respecto a los obtenidos mediante extracción ácido-base). Los resultados se indican en la Tabla 4.12. Los rendimientos obtenidos son excelentes, independientemente de la naturaleza del sustituyente del anillo aromático (entradas 1-5) y de su posición (entrada 6).

Tabla 4.12



| Entr. | R | R ¹ | Amina (Rdto.%) |
|-------|-------------|---|------------------------------|
| 1 | <i>i</i> Pr | Ph (<i>R</i> - 76a) | 108 (99) ^a |
| 2 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> CN-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 78a) | 109 (92) |
| 3 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> Br-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 82a) | 110 (94) |
| 4 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> COMe-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 91a) | 111 (90) |

| | | | |
|---|-------------|---|-----------------|
| 5 | <i>i</i> Pr | <i>p</i> CO ₂ Me-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 84a) | 112 (97) |
| 6 | <i>i</i> Pr | <i>o</i> OMe-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 81a) | 113 (91) |
| 7 | <i>t</i> Bu | <i>o</i> OMe-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 103a) | 114 (92) |
| 8 | <i>t</i> Bu | <i>o</i> OH-C ₆ H ₄ (<i>R</i> - 102a) | 115 (97) |

^a Por extracción se obtiene un 74% de amina.

4.3.8. ASIGNACIÓN CONFIGURACIONAL

La determinación de la configuración absoluta de las sulfonamidas obtenidas se realizó por comparación del poder rotatorio de las aminas libres obtenidas, con las descritas en la literatura. En todos los casos estudiados, la amina α -ramificada resultó poseer la configuración *R*.

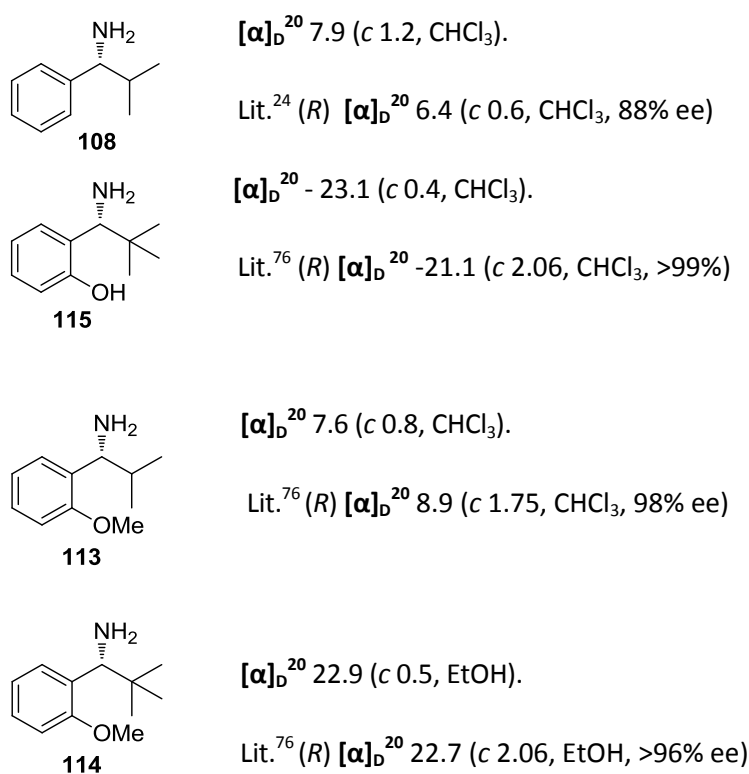
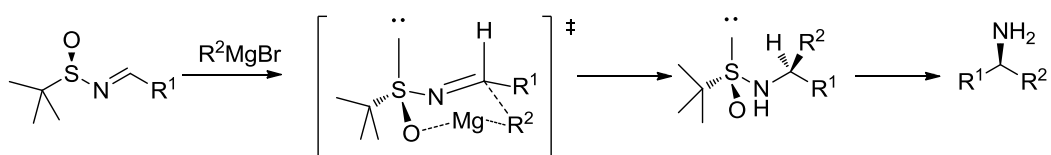


Figura 4.4

4.3.9. PROPUESTA MECANÍSTICA

En estas adiciones radicálicas se observa un interesante cambio en la diastereoselectividad respecto a las correspondientes adiciones de organomagnésicos a *N*-*tert*-butil sulfiniliminas. Las adiciones de reactivos de Grignard transcurren a través de un estado de transición cíclico de seis miembros,^{18a,21a} en el que el átomo de magnesio del organometálico se encuentra coordinado al átomo de oxígeno del grupo sulfinilo, con el *tert*-butilo del azufre y el sustituyente del carbono de la aldimina ocupando las posiciones ecuatoriales menos impedidas estéricamente por lo que se forma la sulfonamida de configuración *R_SS*, que por hidrólisis conduce a la amina de configuración *S* (esquema 4.43).



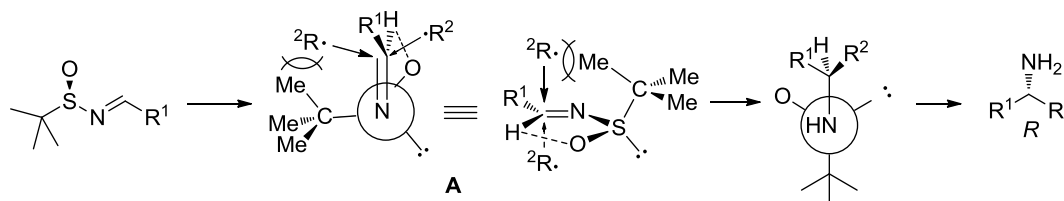
Esquema 4.43

En ausencia de un metal capaz de llevar a cabo la coordinación, como sucede en nuestras adiciones radicálicas, es evidente que la reacción ha de producirse a través de un estado de transición abierto. En la literatura, se han propuesto estados de transición de este tipo para explicar reacciones de adición de aril litios a *N*-*tert*-butil sulfiniliminas^{21d,80} y para reacciones de adición radicalica a *N*-tolil sulfiniliminas.⁶² Estos últimos asumen que la imina se encuentra preferentemente en una disposición en la que el oxígeno sulfinílico y el grupo imino se encuentran en *sin*-periplanar.^{62,63} Recientemente un estudio teórico del equilibrio conformacional de las *N*-(2-*p*-tolilsulfinil)aldiminas en torno al enlace N-S, ha demostrado que el rotámero con el oxígeno sulfinílico en disposición *s-cis* respecto del C=N (**A** en esquema 4.44) está claramente favorecido, siendo el enlace de hidrógeno formado con el hidrógeno de la aldimina y el oxígeno sulfinílico, uno de los principales responsables de su estabilidad.⁸¹ Si admitimos que esta es también la conformación preferida en las *tert*-butilsulfiniliminas estudiadas, la diferencia entre las caras diastereotópicas (un par de

⁸⁰ Estado de transición abierto: a) Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3881-3884. b) Sun, X. W.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4979-4982.

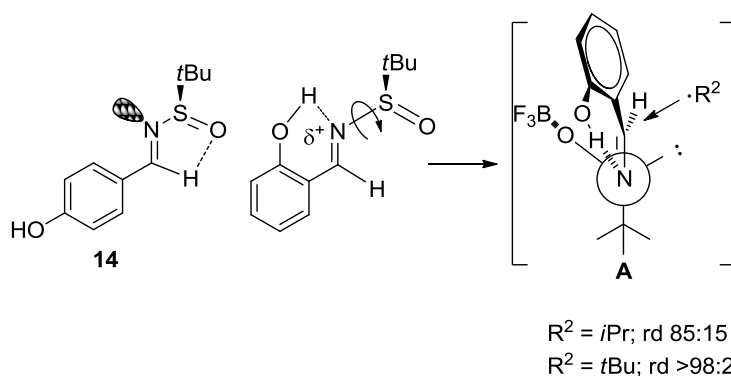
⁸¹ García Ruano, J. L.; Torrente, E.; Alonso, I.; Rodríguez, M.; Martín-Castro, A. M.; Degl'Innocenti, A.; Frateschi, L.; Capperucci, A. *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 1974.

electrones frente a un grupo *t*-butilo) es suficientemente grande para justificar una completa estereoselectividad. La presencia $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, cuyo primer equivalente se encontraría coordinado al oxígeno sulfinílico^{63a} y el segundo, que puede encontrarse coordinado al N o al S sulfinílico, aumentan la reactividad de las correspondientes iminas sin afectar la conformación de éstas que marca el curso estereoquímico de la reacción.



Esquema 4.44

Por otra parte, el único caso encontrado donde la selectividad no era completa es el de la *N*-sulfinil *o*-hidroxi bencilidenimina (**63**), a diferencia de su *p*-hidroxiderivado **62** (esquema 4.43). Según se aprecia en el esquema 4.45, la imina **62** adoptaría una conformación *s-cis* igual a la expuesta anteriormente, ya que el grupo hidroxilo se encuentra demasiado alejado como para interferir. Sin embargo, en el derivado *orto* **63**, la formación de un enlace de hidrógeno entre el N y el O del grupo hidroxilo, provoca que la imina adopte preferentemente una conformación con el grupo *terc*-butilo en disposición *anti*-periplanar respecto del C=N (**A** en el esquema 4.45). En este caso, los factores estéricos y, sobre todo, la repulsión electrostática entre el reactivo nucleófilo y el oxígeno sulfinílico, ambos negativamente cargados, podría justificar el ataque predominante a la cara *re*. Cuando el reactivo es radicalico, como en nuestro caso, desaparecen o se minimizan las interacciones electrostáticas, por lo que los factores estéricos deben ser los principales responsables del curso estereoquímico de la reacción. Según puede observarse, una de las caras diastereotópicas de **A** soporta un átomo de oxígeno y la otra un par de electrones. La diferencia no es tan grande como en el caso anterior lo que explicaría que al ir aumentando el tamaño del radical, aumente por lo tanto la diastereoselectividad observada.



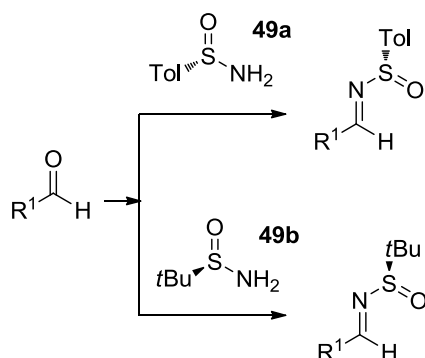
Esquema 4.45

Se ha descrito un método de adición radicalica intermolecular a *N*-tercbutil sulfinilimina altamente diastereoselectiva en presencia de $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$ como iniciador, de la que se puede concluir: a) la adición de radicales etilo y radicales secundarios y terciarios alquílicos se produce con excelentes diastereoselectividades y muy buenos rendimientos para iminas bencílicas (95:5), alquinílicas (>98:2) y una amplia batería de iminas arílicas diferentemente funcionalizadas (>98:2), lo que nos ha permitido concluir que b) que el método resulta altamente compatible con un gran número de grupos funcionales.

La gran compatibilidad de la adición radicalica, junto con la facilidad en la desprotección que presentan las sulfinamidas, han permitido acceder de manera sencilla a una batería muy amplia de aminas libres ramificadas en posición α enantiomericamente puras. Hay que destacar que algunas de estas, que hasta el momento solo han podido ser preparadas mediante resoluciones enzimáticas y químicas, han sido empleadas como ligandos quirales o bien sirven para la preparación de otros más complejos.

4.4. PARTE EXPERIMENTAL

4.4.1. SÍNTESIS DE *N*-SULFINIL IMINAS



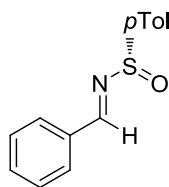
PROCEDIMIENTO A

Corresponde al método descrito.⁶⁵ Sobre una disolución de la (*S*)-*p*-tolilsulfinilsulfonamida (**49a**) o (*R*)-*terc*butilsulfonamida (**49b**) (1.25 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añade el aldehído correspondiente (1.4 mmol) y seguidamente se adiciona $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (5 mmol). Se calienta a 40°C durante 16h y transcurrido ese tiempo, se adiciona MeOH (1.5 ml) y disolución acuosa sat. de NaHCO_3 (1 ml). El precipitado resultante, se filtra sobre celita. El residuo se purifica por cromatografía en columna. El eluyente está especificado para cada caso.

PROCEDIMIENTO B

Corresponde al método descrito.⁶⁶ Sobre una disolución de la (*S*)-*p*-tolilsulfinilsulfonamida (**49a**) o (*R*)-*terc*butil sulfonamida (**49b**) (1.25 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se adiciona el aldehído correspondiente (1.4 mmol), seguido de CuSO_4 (2.5 mmol). Se calienta a 40 °C durante 16h y transcurrido ese tiempo, se filtra sobre celita. El residuo se purifica por cromatografía en columna. El eluyente está especificado para cada caso.

(*S,E*)-*N*-Benciliden-4-metilbencenosulfonamida.⁶⁵ (**50**)

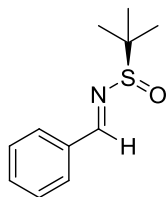


Se obtiene por condensación del benzaldehído y la (*R*)-*p*-tolilsulfonamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente: *n*-hexano:AcOEt, 7:1. **Rdto:** 80% (sólido blanco).

¹H-RMN: δ 8.76 (s, 1H), 7.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.64 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H),

7.57-7.40 (m, 3H), 7.31 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.40 (s, 3H).

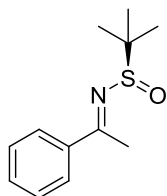
(*R,E*)-*N*-Benciliden-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁶⁶ (51)



Se obtiene por condensación del benzaldehído y la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto:** 80% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (dd, $J = 7.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.63-7.35 (m, 3H), 1.27 (s, 9H).

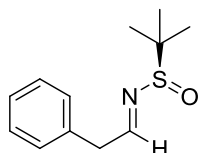
(*R,E*)-2-Metil-*N*-(1-feniletiliden)propano-2-sulfinamida.⁶⁶ (52)



Se obtiene por condensación de la acetofenona y la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. **Rdto:** 72% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 7.26-7.89 (m, 5H), 2.77 (s, 3H), 1.32 (s, 9H).

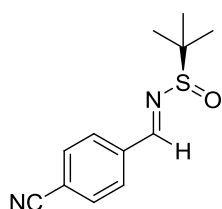
(*R,E*)-2-Metil-*N*-(2-feniletiliden)propano-2-sulfinamida.⁶⁶ (53)



Se obtiene por condensación del fenilacetaldehído y la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto:** 80% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.15 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 7.34-7.19 (m, 5H), 3.85-3.79 (m, 2H), 1.19 (s, 9H).

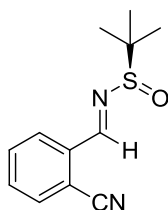
(*R,E*)-*N*-(4-Cianobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸² (54)



Se obtiene por condensación del 4-formilbenzonitrilo y la (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 4:1. **Rdto:** 75% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.62 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.78 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 1.28 (s, 6H).

⁸² Nielsen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 10035.

(*R,E*)-*N*-(2-Cianobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (55)

Se obtiene por condensación del 2-formilbenzonitrilo y la (*R*)-*N*-terc-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 4:1. **Rdto**: 90% (solido amarillo). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (S) 10.6$ min, (*R*) 20.5 min) siendo 99%.

Pf. 40-42 °C.

[α]_D²⁰ - 98.9 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2226. 1086 cm⁻¹.

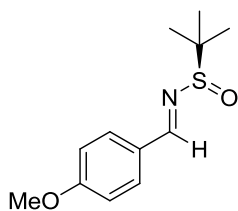
¹H-RMN: δ 8.78 (s, 1H), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 159.4, 135.5, 134.6, 133.0, 132.0, 130.7, 117.0, 112.4, 58.4, 22.6.

EM (ESI +): *m/z* 257 (M⁺ + Na, 16), 235 (M⁺ + 1, 815), 161 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 235.0899
(C₁₂H₁₅N₂OS) Encontrada 235.0895.

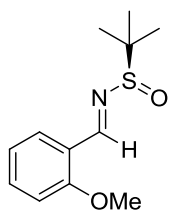
Análisis elemental: calculado para C₁₂H₁₄N₂OS: C, 61.51; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.68.
Encontrado: C, 61.90; H, 6.08; N, 11.86; S, 13.36.

(*R,E*)-*N*-(4-Metoxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸³ (56)

Se obtiene como aceite incoloro por condensación del 4-metoxibenzaldehido y la (*R*)-*N*-terc-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 4:1. **Rdto**: 70% (aceite incoloro).

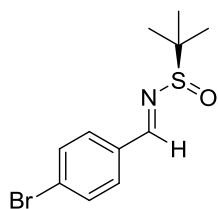
¹H-RMN: δ 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

⁸³ Higashibayashi, S; Hiraku, T; Mori, T; Hashimoto, K; Nakata, M. *Synlett*. **2004**, 3, 457.

(*R,E*)-*N*-(2-Metoxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸⁴ (57)

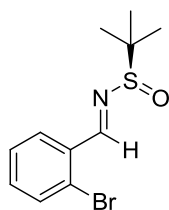
Se obtiene por condensación del 2-metoxibenzaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto**: 85% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 9.08 (s, 1H), 7.94-7.96 (dd, 1H, $J = 1.8, 7.7$ Hz), 7.42-7.44 (m, 1H), 6.93-7.03 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.24 (s, 9H).

(*R,E*)-*N*-(4-Bromobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.^{21c} (58)

Se obtiene por condensación del 4-bromobenzaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto**: 78% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.53 (1H, s), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 1.25 (9H, s).

(*R,E*)-*N*-(2-Bromobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸⁵ (59)

Se obtiene por condensación del 2-bromobenzaldehído y la (*R*)-*N-tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 4:1. **Rdto**: 85% (aceite amarillo). El ee se determina por HPLC (*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (R) 7.5$ min, (*S*) 11.2 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20} - 199$ (c 1.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 1586, 1089 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 8.97 (s, 1H), 8.05-8.01 (m, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.38- 7.33 (m, 2H), 1.27 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 162.2, 133.6, 133.3, 132.9, 129.6, 127.7, 126.4, 58.0, 22.7.

EM (ESI +): m/z 312 (33), 311 (32), 290 (32), 288 (40), 234 (100), 232 (99).

EMAR (ESI +): Calculada 288.0052

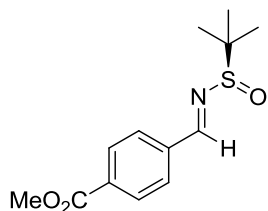
⁸⁴ Cheng, L.; Liu, L.; Sui, Y.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1833.

⁸⁵ Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2962.

(C₁₁H₁₅NOSBr)

Encontrada 288.0045.

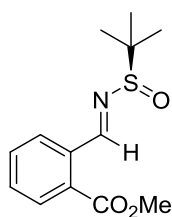
(*R,E*)- 4-[[(*tert*-Butilsulfinil)imino]metil]benzoato de metilo.⁸⁶ (60)



Se obtiene por condensación del 4-formilbenzonitrilo y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto**: 84% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.68 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.25 (s, 9H).

(*R,E*)-2-[[(*tert*-butilsulfinil)imino]metil]benzoato de metilo. (61)



Se obtiene por condensación del metil 2-formilbenzoato y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49b**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. **Rdto**: 76% (sólido amarillo). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, λ = 254 nm, *t*_R = (*R*) 10.8 min, (*S*) 12.1 min) siendo 99%.

P.f. 73-75°C

[α]_D²⁰ - 200 (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (KBr): 1715, 1262, 1079 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 9.21 (s, 1H), 8.03-8.00 (m, 2H), 7.63-7.52 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 1.28 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 167.0, 162.6, 134.6, 132.1, 131.3, 131.3, 130.4, 128.9, 57.9, 52.6, 22.7.

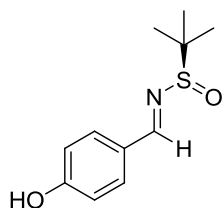
EM (ESI +): *m/z* 282 (15), 268 (M⁺+1, 5), 194 (26), 149 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 268.1001

(C₁₃H₁₈NO₃S) Encontrada 268.1007.

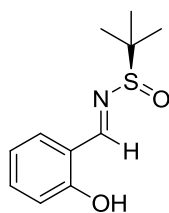
Análisis elemental: calculado para C₁₃H₁₇NO₃S: C, 58.40; H, 6.41; N, 5.24; S, 11.99. Encontrado: C, 58.26; H, 6.33; N, 5.17; S, 11.56.

⁸⁶ Buesking A. W.; Baguley T. D.; Ellman, J. A. *Organic Letters*, **2011**, 13, 964.

(*R,E*)-*N*-(4-Hidroxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸⁷ (62)

Se obtiene por condensación del 4-hidroxibenzaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 83% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.50 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 1.26 (s, 9H).

(*R,E*)-*N*-(2-Hidroxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (63)

Se obtiene por condensación del salicilaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 95% (sólido amarillo). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, λ = 254 nm, *t_R* = (*S*) 7.3 min, (*R*) 10.2 min) siendo 99%.

P.f. 84-86 °C

[α]_D²⁰ + 66 (*c* 0.9, CHCl₃).

IR (KBr): 1578, 1282, 1041 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 8.70 (s, 1H), 7.49-7.42 (*m*, 2H), 7.03-6.97 (*m*, 2H), 1.27 (s, 9H).

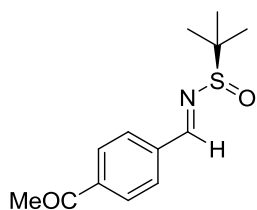
¹³C-RMN: δ 165.4, 160.3, 134.7, 133.4, 119.9, 118.3, 117.3, 57.8, 22.3.

EM (ESI +): *m/z* 248 (20), 226 (*M*⁺+1, 33), 170 (100), 152 (94).

| | |
|---|----------------------|
| EMAR (ESI +): | Calculada 226.0896 |
| (C ₁₁ H ₁₆ NO ₂ S) | Encontrada 226.0892. |

Análisis elemental: calculado para C₁₁H₁₅NO₃S: C, 58.64; H, 6.71; N, 6.22; S, 14.23; encontrado: C, 58.63; H, 6.66; N, 6.26; S 14.01.

⁸⁷ Clements, M. J.; Debenham, J. S.; Hale, J. J.; Madsen-Duggan, C. B.; Walsh, Thomas F. J. A. WO2009117269.

(*R,E*)-*N*-(4-Acetilbenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (64)

siendo 99%.

Se obtiene por condensación del 4-acetilbenzaldehído y la (*R*)-*N*-terc-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 5:1. **Rdto**: 65% (sólido amarillo). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, t_R = (*R*) 9.1 min, (*S*) 23.3 min)

Pf. 97-99 °C.

[α]_D²⁰ - 41.3 (*c* 0.6, CHCl₃).

IR (KBr): 1687, 1107 cm⁻¹.

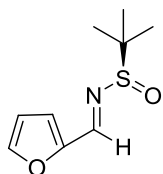
¹H-RMN: δ 8.65 (*s*, 1H), 8.06-8.04 (*m*, 2H), 7.96-7.83 (*m*, 2H), 2.65 (*s*, 3H), 1.28 (*s*, 9H).

¹³C-RMN: δ 197.3, 161.8, 139.7, 137.6, 129.5, 128.8, 58.2, 26.8, 22.7.

EM (ESI +): *m/z* 274 (M^+ + Na, 39), 252 (M^+ + 1, 29), 196 (100)

EMAR (ESI +): Calculada 252.1052
(C₁₃H₁₈NO₂S) Encontrada 252.1058.

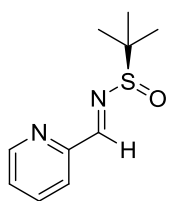
Análisis elemental: calculado para C₁₃H₁₇N₂OS: C, 61.51; H, 6.02; N, 11.96; S, 13.68. Encontrado: C, 61.90; H, 6.08; N, 11.86; S, 13.36.

(*R,E*)-*N*-(Furan-2-ilmetilen)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸⁸ (65)

Se obtiene por condensación del 2-furaldehído y la (*R*)-terc-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto**: 69% (aceite incoloro).

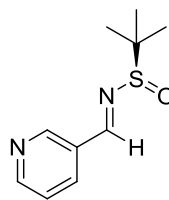
¹H-RMN: δ 8.40 (*s*, 1H), 7.65 (*d*, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (*d*, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.57 (*dd*, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 1.26 (*s*, 9H).

⁸⁸ Owens, T. D.; Souers, A. J.; Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3.

(*R,E*)-2-Metil-*N*-(piridin-2-ilmetilen)propano-2-sulfinamida.⁶⁶ (66)

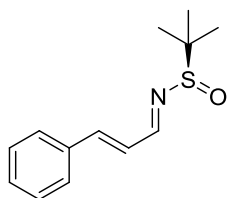
Se obtiene por condensación del 2-piridilcarboxaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. **Rdto**: 73% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 8.95 (m, 1H), 8.72 (m, 1 H), 8.59 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

(*R,E*)-2-Metil-*N*-(piridin-3-ilmetilen)propano-2-sulfinamida.⁶⁶ (67)

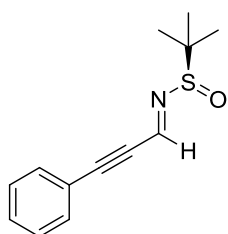
Se obtiene por condensación del 3-piridilcarboxaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento B*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. **Rdto**: 79% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 9.03 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

(1*E*,2*E*)-*N*-[(*R*)-3-fenilprop-2-en-1-iliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁸⁹ (68)

Se obtiene por condensación del (*E*)-propenal y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 5:1. **Rdto**: 78% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 8.14 (t, *J* = 4.2 Hz, 1H), 7.30-7.27 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 3H), 3.03-2.99 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2 H), 1.14 (s, 9H).

(*R,E*)-*N*-(3-Fenilprop-2-in-1-iliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (69)

Se obtiene por condensación del 3-fenilpropinal y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 8:1. **Rdto**: 79% (aceite amarillo).

[α]_D²⁰ - 242 (c 1.0, CHCl₃).

IR (NaCl): 2961, 2868, 2204, 1727, 1563, 1364, 1179, 1090 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 7.99 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.41-7.30 (m, 3H), 1.21 (s, 9H).

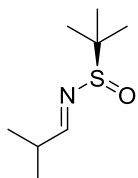
¹³C-RMN: δ 1147.8, 132.6, 130.4, 128.6, 120.9, 100.1, 85.6, 58.4, 22.6.

⁸⁹ Ferreira, F.; Audouin, M.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5269.

EM (ESI +): m/z 489 ($2M^+ + Na$, 61), 256 ($M^+ + Na$, 87), 234 ($M^+ + 1$) (37), 178 (100), 115 (35).

EMAR (ESI +): Calculada 234.0947
($C_{13}H_{16}NOS$) Encontrada 234.0949.

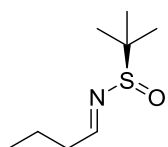
(*R,E*)-2-Metil-*N*-(2-metilpropiliden)propano-2-sulfinamida.⁹⁰ (70)



Se obtiene como aceite amarillo por condensación del *iso*-butiraldehído y la (*R*)-terc-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto**: 77% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 8.03 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

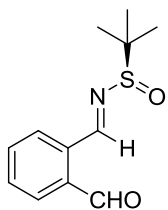
(*R,E*)-*N*-Butiliden-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁹¹ (71)



Se obtiene por condensación del butiraldehído y la (*R*)-terc-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 6:1. **Rdto**: 76% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 8.07 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 2.50 (td, J = 7.3, 4.8 Hz, 2H), 1.67 (dd, J = 14.8, 7.4 Hz, 2H), 1.20 (s, 9H), 0.99 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

(*R,E*)-*N*-(2-Formilbenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (72)



Siguiendo el procedimiento descrito,⁶⁷ en un matraz se introduce (*R*)-*N*-terc-butilsulfinamida **49a** (1.25 mmol), ftaldialdehído (4.34 mmol) e Yb(OTf)₃ (0.125 mmol) en THF anhidro (8 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h. Transcurrido ese tiempo, se elimina el disolvente en el rotavapor y el residuo se extrae con AcOEt (3x10 ml).

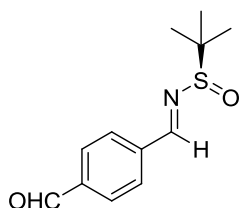
Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 4:1. **Rdto**: 55% (aceite amarillo).

¹H-RMN: δ 10.57 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.08-7.85 (m, 2H), 7.79-7.57 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

⁹⁰ Chemla, F.; Ferreira, F. J. *Org. Chem.* **2004**, 69, 8244.

⁹¹ Staus, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. M.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8276.

(*R,E*)-*N*-(4-Formilbenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (73)



Se sintetiza por condensación con el tereftaldehído, siguiendo el método descrito anteriormente⁶⁷ para preparar la imina **72**. Eluyente para cromatografía; *n*-hexano: AcOEt, 4:1. **Rdto**: 72% (sólido amarillo). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (R)$ 3.3 min, (S) 3.8 min) siendo 99%.

Pf. 58-60 °C.

[α]_D²⁰ + 56.3 (*c* 1.0, CHCl₃).

IR (KBr): 1699, 1079 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 10.03 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05-7.95 (m, 4H), 1.22 (s, 9H).

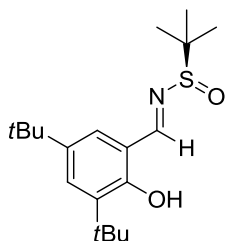
¹³C-RMN: δ 191.5, 161.7, 138.7, 138.7, 130.1, 129.8, 58.3, 22.7.

EM (ESI +): *m/z* 292 (90), 260 ($M^+ + Na$, 28), 238 ($M^+ + 1$, 10), 214 (57), 182 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 238.0896
(C₁₂H₁₆NO₂S) Encontrada 238.0900.

Análisis elemental: calculado para C₁₂H₁₅NO₂S: C, 62.12; H, 6.82; N, 5.57; S, 12.76
Encontrado: C, 62.12; H, 6.82; N, 5.57; S, 12.26.

(*R,E*)-*N*-(3,5-di-*tert*-Butil-2-hidroxibenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (104)



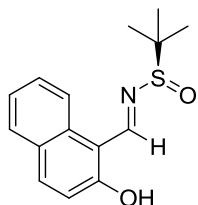
Se obtiene por condensación del 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzaldehído y la (*R*)-*tert*-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 77% (sólido amarillo).

[α]_D²⁰ + 34.5 (*c* 0.65, CHCl₃).

¹H-RMN: δ 8.73 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.35 (s, 9H), 1.30 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 166.3, 157.4, 141.5, 137.1, 129.7, 128.0, 117.7, 57.6, 35.1, 34.2, 31.4, 29.4, 22.3.

(*R,E*)-*N*-[(2-Hidroxinaftalen-1-il)metilen]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (105)



Se obtiene por condensación del 2-hidroxi-1-naftaldehído y la (*R*)-terc-butilsulfinamida **49a**, siguiendo el *procedimiento A*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 9:1. **Rdto**: 65%. (sólido amarillo).

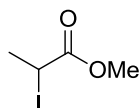
¹H-RMN: δ 9.64 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.42 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.30 (s, 9H).

4.4.2. SINTESIS DE PRECURSORES YODADOS

PROCEDIMIENTO C

Sobre una disolución de NaI (13.2 mmol) en acetona anhidra (40 ml) se adiciona el correspondiente derivado bromado (12 mmol). Tras 3 h a reflujo, se deja enfriar a temperatura ambiente, se filtra (sobre un algodón) y se elimina el disolvente en el rotavapor. Al residuo se adiciona H₂O (15 ml) y se extrae con hexano (3x10 ml).

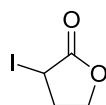
2-Yodoacetato de metilo.⁹² (78)



Se obtiene a partir del metil 2-bromoacetato siguiendo el *procedimiento C*, sin necesidad de purificación. **Rdto**: 85%

¹H-RMN: δ 4.49 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 1.97 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

3-Yodotetrahidrofuran-2-ona.⁹³ (79)

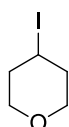


Se obtiene a partir de la 3-bromotetrahidrofuran-2-ona siguiendo el *procedimiento C*, sin necesidad de purificación. **Rdto**: 79%

¹H-RMN: δ 4.52 (dd, *J* = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 4.47-4.37 (m, 2H), 2.81-2.56 (m, 1H), 2.39 (ddt, *J* = 14.7, 5.1, 2.6 Hz, 1H).

⁹² Hirai, K.; Iwano, Y.; Kishida, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 31, 2677.

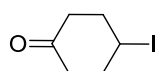
⁹³ Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis*, **1986**, 9, 727.

4-Yodotetrahidro-2H-pirano. (80)

Una disolución de tetrahidro-4-piranol (4.9 mmol), imidazol (7.4 mmol) y PPh_3 (7.4 mmol) en tolueno se agita durante 10 min antes de adicionar I_2 (7.4 mmol).

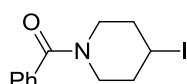
Tras 16 horas de reacción se adiciona disolución sat. de Na_2SO_3 y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. Purificación mediante destilación: 79-80°C (12 mm Hg). **Rdto:** 51%

$^1\text{H-RMN}$: δ 4.49 (m, 1H), 4.02-3.77 (m, 2H), 3.65-3.45 (m, 2H), 2.23-2.17 (m, 8H).

4-Yodociclohexanona.⁹⁴ (81)

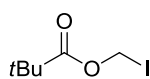
Se obtiene a partir de la 4-hidroxyciclohexanona siguiendo el método descrito en la literatura.⁹⁵

$^1\text{H-RMN}$: δ 4.74 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 2H), 2.45-2.010 (m, 6H)

(4-Yodopiperidin-1-il)(fenil)metanona.⁹⁶ (82)

Sobre una disolución de (4-hidroxipiperidin-1-il)(fenil)metanona⁸⁹ (13.2 mmol) en piridina (20 ml) se adiciona cloruro de tosilo (26.4 mmol). Tras 16h de reacción, la mezcla se diluye con Et_2O y se lava con HCl (10%). Los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El 4-metilbencenosulfonato de 1-benzoilpiperidin-4-il obtenido se usa sin purificación para obtener el compuesto yodado **82** siguiendo el *procedimiento C*. El residuo es purificado por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 68%

$^1\text{H-RMN}$: δ 7.41-7.40 (m, 5H), 4.56-4.48 (m, 1H), 3.97-3.80 (m, 1H), 3.69-3.30 (m, 3H), 2.17-2.04 (m, 4H).

Pivalato de yodometilo.⁹⁷ (83)

Se obtiene a partir de pivalato de clorometilo siguiendo el método descrito en la literatura.⁹⁷ Purificación mediante destilación: 50-55°C (10 mm Hg).

Rdto: 55%.

⁹⁴ Curran, D. P.; Chang, C.-T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.

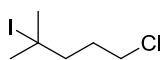
⁹⁵ Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 733.

⁹⁶ Barbe, G.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.

⁹⁷ Knochel, P.; Chou, T. S.; Jubert, C.; Rajagopal, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 588.

¹H-RMN: δ 5.93 (s, 2H), 1.19 (s, 9H).

1-Cloro-4-yodo-4-metilpentano.⁹⁸ (84)



Se obtiene a partir de la 5-cloropentan-2-ona siguiendo el método descrito.⁸⁷ Purificación mediante destilación: 60-70 C (4 mm Hg). **Rdto:**

49%.

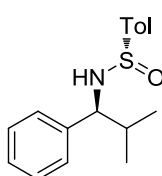
¹H-RMN: δ 3.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.12-2.01 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.83-1.75 (m, 2H).

4.4.3. ADICION RADICALICA

PROCEDIMIENTO D

Sobre una disolución de la correspondiente sulfinilimina (0.12 mmol) en diclorometano (3 ml, 0.04M), a -78  C y bajo atmosfera de argón, se adiciona BF₃·OEt₂ (0.24 mmol). Después de 5 min, se adiciona el yoduro alquílico (0.6 mmol), hidruro de tributilestaño (0.3 mmol), trietil boro (0.3 mmol, 1M en hexano) y O₂ (5 ml, via jeringa) por este orden. La reacción se sigue por TLC, llevando a cabo adiciones sucesivas de trietil boro (0.18 mmol, 1M en hexano) y O₂ (5 ml, via jeringa) cada 1.5 h hasta la desaparición de la imina de partida. Después del tiempo indicado en cada caso, se adiciona disolución saturada de NaHCO₃ y la fase acuosa se extrae con diclorometano. Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna con una mezcla silica:KF (9:1), especificándose en cada caso el eluyente utilizado.

(*S,S*) y (*S,R*)-4-Metil-*N*-(2-metil-1-fenilpropil)bencenosulfinamida.⁹⁹ (*S*-74a y *R*-74a)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomerica 88:12 por reacción de la imina **50** con yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D* (sin adiciones sucesivas de Et₃B). El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1.

Se caracteriza como una mezcla diastereoisómerica 88:12. **Rdto:** 89% (aceite incoloro).

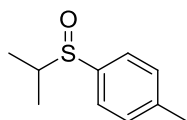
¹H-RMN: δ 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, *R*), 7.48 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, *S*), 7.22-7.10 (m, 5H), 7.09-6.99 (m, 2H), 4.30-4.28 (m, 1H), 4.20-4.16 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.20-2.09 (m, 1H, *S*),

⁹⁸ Fleming, F. F.; Shook, B. C.; Jiang, T.; Steward, O. W.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 737.

⁹⁹ Annunziata, R. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, **1982**, 2, 339.

1.99-1.90 (m, 1H, **R**), 1.00 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, **S**), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, **R**), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, **S**), 0.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, **R**).

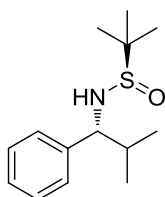
1-(Isopropilsulfinil)-4-metilbenceno.¹⁰⁰ (**75**)



Se obtiene como subproducto por reacción de la imina **50** con yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*, cuando el tiempo de reacción es superior a 3 h (tabla 4.2).

¹H-RMN: δ 7.48 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.31 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.81 (m, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.20 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 1.15 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

(R_S,R)-2-Metil-N-(2-metil-1-fenilpropil)propano-2-sulfinamida.^{18b} (**R-76a**)



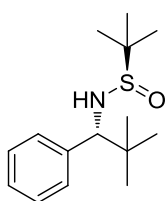
Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** con yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto:** 91% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC**

(*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (R)$ 4.4 min, (*S*) 4.9 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20} - 59.8$ (c 1.8, CHCl₃).

¹H-RMN: δ 7.35-7.24 (m, 5H), 4.17 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.43 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 2.23 (dq, $J = 13.4, 6.7$ Hz, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.93 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

(R_S,R)-2-Metil-N-(2,2-dimetil-1-fenilpropil)propano-2-sulfinamida.¹⁰¹ (**R-76b**)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** y yoduro de *terc*-butilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto:** 75% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC**

(*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (R)$ 4.3 min, (*S*) 5.2 min) siendo 99%.

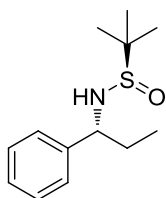
¹⁰⁰ Pitchen, P.; Duñach, E.; Deshmukh, N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188.

¹⁰¹ Xiao, X.; Wang, H.; Huang, Z.; Yang, J.; Bian, X.; Qin Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 139.

$[\alpha]_D^{20}$ - 45.7 (c 1.5, CHCl₃).

¹H-RMN: δ 7.33-7.19 (m, 5H), 4.01 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 0.93 (s, 9H).

(*R*,*R*)-2-Metil-*N*-(1-fenilpropil)propano-2-sulfinamida.^{18b} (*R*-76c)

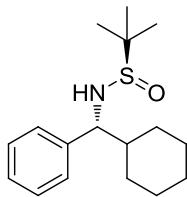


Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** con yoduro de etilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:1. **Rdto:** 60% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, *t_R* = (*R*) 4.7 min, (*S*) 5.6 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ - 66.1 (c 0.3, CHCl₃).

¹H-RMN: δ 7.34-7.30 (m, 5H), 4.43-4.20 (m, 1H), 3.37 (s, 1H), 2.15-1.88 (m, 1H), 1.76 (dp, *J* = 14.9, 7.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.79 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

(*R*,*R*)-*N*-[Ciclohexil(fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-76d)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** con yoduro de ciclohexilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto:** 90% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 2/98, λ = 254 nm, *t_R* = (*R*) 8.3 min, (*S*) 11.6min) siendo 99%.

P.f. 109-111 °C

$[\alpha]_D^{20}$ - 52.9 (c 0.3, CHCl₃).

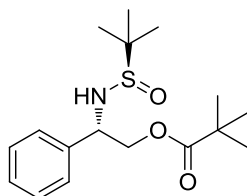
¹H-RMN: δ 7.34-7.22 (m, 5H), 4.13 (t, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 1.92-1.54 (m, 7H), 1.23 (s, 9H), 1.05-0.78 (m, 4H).

¹³C-RMN: δ 141.4, 128.3, 127.7, 127.5, 64.7, 56.0, 42.9, 30.0, 28.7, 26.4, 26.2, 26.1, 22.7.

EM (ESI +): m/z 253 (100), 316 ($M^+ + Na$, 30), 294 ($M^+ + 1$, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 294.1886
($C_{17}H_{28}NOS$) Encontrada 294.1878.

Pivalato de (*R,S*)-2-[1,1-dimetiletilsulfonamido]-2-feniletíl. (*S*-76e)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** con pivalato de yodometilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 19% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 13 (c 0.35, $CHCl_3$).

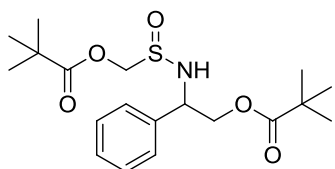
1H -RMN: δ 7.37-7.31 (m, 5H), 4.78 – 4.60 (m, 1H), 4.34 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 1.23 (s, 9H), 1.13 (s, 9H).

^{13}C -RMN: δ 177.1, 138.1, 127.8, 127.6, 127.4, 126.3, 66.0, 56.5, 55.1, 37.7, 26.1, 21.5.

EM (ESI +): m/z 673 ($2M^+ + Na$, 43), 651 ($2M^+ + 1$, 9), 348 ($M^+ + Na$, 78), 326 ($M^+ + 1$, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 326.1795
($C_{17}H_{28}NO_3S$) Encontrada 326.1784

Pivalato de 2-Fenil-2-[(pivaloiloxi)metilsulfonamido]etilo. (76f)



Este producto secundario, se obtiene como producto mayoritario por reacción de la imina **51** con pivalato de yodometilo, siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 34% (aceite incoloro).

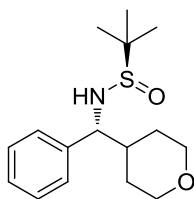
1H -RMN: δ 7.38-7.29 (m, 5H), 4.90 (dd, J = 44.3, 10.4 Hz, 2H, sistema AB), 4.73 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 1.20 (s, 9H).

^{13}C -RMN: δ 178.2, 177.5, 137.3, 128.8, 128.6, 127.6, 77.2, 67.6, 57.5, 38.9, 38.9, 27.1, 27.0.

EM (ESI +): m/z 789 ($2M^+ + Na$, 19), 406 ($M^+ + Na$, 10), 384 ($M^+ + 1$, 13).

EMAR (ESI +): Calculada 384.1859
(C₁₉H₃₀NO₅S) Encontrada 384.1839

(*R*,*R*)-2-Metil-N-[fenil(tetrahidro-2H-pirano-4-il)metil]propano-2-sulfinamida. (*R*-76g)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** con 4-yodotetrahidro-2H-pirano, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 65% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, t_R = (*R*) 6.4 min, (*S*) 7.6 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ - 23.5 (*c* 0.8, CHCl₃).

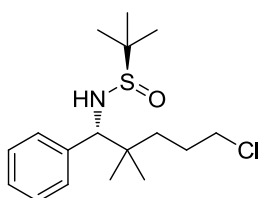
¹H-RMN: δ 7.38-7.21 (*m*, 5H), 4.16-4.11 (*m*, 1H), 4.02-3.85 (*m*, 2H), 3.45-3.24 (*m*, 3H), 2.12-2.05 (*m*, 1H), 1.84-1.76 (*m*, 1H), 1.39 (*m*, 2H), 1.23 (*s*, 9H).

¹³C-RMN: δ 140.6, 128.6, 127.9, 127.5, 67.9, 67.7, 56.2, 40.7, 30.2, 29.0, 22.7.

EM (ESI +): *m/z* 318 (M⁺ + Na, 66), 296 (M⁺ + 1, 27), 190 (75), 173 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 296.1678
(C₁₆H₂₆NO₂S) Encontrada 296.1684.

(*R*,*R*)-N-(5-Cloro-2,2-dimetil-1-fenilpentil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-76h)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **51** con 1-cloro-4-yodo-4-metilpentano, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 50% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, t_R = (*R*) 4.6 min, (*S*) 6.0 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ - 51.9 (*c* 0.8, CHCl₃).

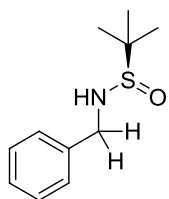
¹H-RMN: δ 7.33-7.17 (*m*, 5H), 4.06 (*d*, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.64 (*t*, *J* = 6.7 Hz, 2H), 1.84-1.73 (*m*, 2H), 1.45-1.37 (*m*, 2H), 1.23 (*s*, 9H), 0.94 (*s*, 3H), 0.88 (*s*, 3H).

¹³C-RMN: δ 140.5, 128.3, 128.1, 127.5, 68.2, 56.5, 45.6, 38.4, 36.9, 27.4, 23.9, 23.7, 22.7.

EM (ESI +): *m/z* 352 (*M*⁺+Na, 13), 330 (*M*⁺+1, 29), 138 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 330.1652
(C₁₇H₂₉NOSCl) Encontrada 330.1656.

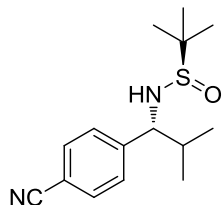
(*R*)-*N*-Bencil-2-metilpropano-2-sulfinamida.¹⁹ (**77**)



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **51** siguiendo el *procedimiento D* en las condiciones de reacción indicadas en las tablas 4.3 (ver pag. 248-250) y 4.5 (ver pags. 253-254).

¹H-RMN: δ 7.46-7.26 (m, 5H), 4.51-4.02 (m, 2H), 3.46 (s, 1H), 1.25 (s, 9H).

(*R_S*,*R*)-*N*-[1-(4-cianofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-78a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **54** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto:** 81% (sólido blanco). El ee se determina

por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, λ = 254 nm, *t_R* = (*S*) 9.7 min, (*R*) 10.2 min) siendo 99%.

P.f. 101-103 °C

[α]_D²⁰ - 37.2 (*c* 2.1, CHCl₃).

¹H-RMN: δ 7.64 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.17 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.45 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 2.25-2.12 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 146.8, 132.2, 128.4, 118.7, 111.5, 65.4, 56.4, 33.4, 22.6, 19.0, 18.5.

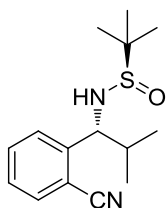
EM (ESI +): *m/z* 579 (2*M*⁺+Na, 48), 557 (2*M*⁺+1, 29), 301 (*M*⁺+Na, 28), 279 (*M*⁺+1, 56), 223 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 279.1525

(C₁₅H₂₃N₂OS)

Encontrada 279.1519.

(*R,S,R*)-*N*-[1-(2-Cianofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-79a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **55** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 85% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, t_R = (*R*) 5.8 min, (*S*) 6.9 min) siendo 99%.

P.f. 85-86 °C

[α]_D²⁰ - 63.2 (c 2.1, CHCl₃).

¹H-RMN: δ 7.66-7.63 (m, 1H), 7.60-7.55 (m, 1H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.38-7.33 (m, 1H), 4.31 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 3.87-3.84 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.06 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.8 Hz, 2H).

¹³C-RMN: δ 146.3, 133.4, 132.8, 128.4, 127.9, 118.2, 111.4, 65.6, 56.7, 34.4, 22.6, 19.7, 19.2.

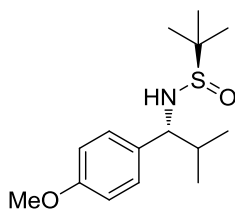
EM (ESI +): m/z 301 (M⁺ + Na, 30), 279 (M⁺ + 1, 18), 163 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 279.1525

(C₁₅H₂₃N₂OS) Encontrada 279.1529.

Análisis elemental: calculado para C₁₅H₂₂N₂OS: C, 64.71; H, 7.96; N, 10.06; S, 11.52; encontrado: C, 65.13; H, 7.94; N, 9.80; S, 11.06.

(*R,S,R*)-*N*-[1-(4-Metoxifenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-80a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **56** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 75% (aceite incoloro). El ee se determina

por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, t_R = (*R*) 5.2 min, (*S*) 6.9 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ - 45.3 (*c* 0.8, CHCl₃).

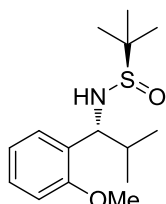
¹H-RMN: δ 7.20-7.1 (*m*, 2H), 6.90-6.84 (*m*, 2H), 4.11 (*t*, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.34-3.30 (*m*, 1H), 2.25-2.15 (*m*, 1H), 1.24 (*s*, 9H), 0.91 (*t*, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.79 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 158.9, 133.1, 128.8, 113.7, 64.6, 56.0, 55.2, 32.8, 22.7, 19.5, 17.9.

EM (ESI +): *m/z* 306 (M^+ + Na, 19), 284 (M^+ + 1, 32), 163 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 284.1678
(C₁₅H₂₆NO₂S) Encontrada 284.1666.

(*R,S,R*)-*N*-[1-(2-Metoxifenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-81a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **57** y yoduro de *i*-propilo, siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:1. **Rdto:** 91% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 64 (*c* 1.0, CHCl₃).

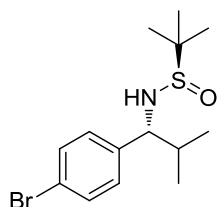
¹H-RMN: δ 7.25-7.17 (*m*, 1H), 7.13 (*dd*, *J* = 7.5, 1.8 Hz, 1H), 6.96-6.81 (*m*, 2H), 4.18 (*d*, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.03 (*t*, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.84 (*s*, 3H), 2.26-2.08 (*m*, 1H), 1.21 (*s*, 9H), 1.00 (*d*, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (*d*, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 156.8, 130.5, 129.0, 128.3, 120.6, 111.1, 65.2, 56.0, 55.3, 33.3, 22.7, 20.0, 19.9.

EM (ESI +): *m/z* 284 (M^+ + 1, 45), 168 (31), 163 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 284.1684
(C₁₅H₂₆NO₂S) Encontrada 284.1674.

(*R,S,R*)-*N*-[1-(4-Bromofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-82a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **58** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado

diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto:** 90% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (S)$ 4.9 min, (R) 5.6 min) siendo 99%.

P.f. 85-86 °C.

$[\alpha]_D^{20} - 32.4$ (c 2.0, CHCl₃).

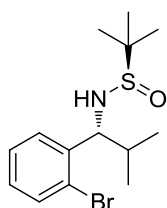
¹H-RMN: δ 7.47-7.44 (*m*, 2H), 7.16-7.30 (*m*, 2H), 4.09 (*t*, $J = 6.5$ Hz, 1H), 3.40-3.38 (*m*, 1H), 2.20-2.14 (*m*, 1H), 1.23 (*s*, 9H), 0.92 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.79 (*t*, $J = 6.7$ Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 140.1, 131.5, 129.4, 121.5, 64.8, 56.2, 33.0, 22.7, 19.2, 18.1.

EM (ESI +): m/z 665 ($2M^+ + 1$, 42), 332 (M^+ , 60), 218 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 332.0678
(C₁₄H₂₃NOSBr) Encontrada 332.0672.

(*R_S*, *R*)-*N*-[1-(2-Bromofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-83a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **59** y yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:1. **Rdto:** 84% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, $\lambda = 254$ nm, $t_R = (R)$ 6.0 min, (S) 7.6 min) siendo 99%.

P.f. 126-128 °C.

$[\alpha]_D^{20} - 65.0$ (c 0.5, CHCl₃).

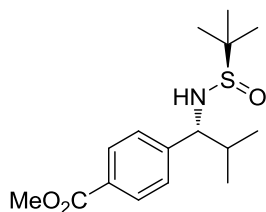
¹H-RMN: δ 7.53-7.50 (*m*, 1H), 7.28-7.24 (*m*, 2H), 7.11-7.05 (*m*, 1H), 4.50 (*m*, 1H), 3.73 (*m*, 1H), 2.23-2.12 (*m*, 1H), 1.19 (*s*, 9H), 0.98 (*d*, $J = 6.7$ Hz, 3H), 0.85 (*d*, $J = 6.8$ Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 141.3, 133.3, 129.1, 128.8, 127.5, 123.5, 66.2, 56.5, 33.7, 22.6, 19.8, 18.5.

EM (ESI +): m/z 356 (10), 354 ($M^+ + Na$, 10), 334 (16), 332 (M^+ , 16), 217 (100), 215 (90).

EMAR (ESI +): Calculada 332.0678
(C₁₄H₂₃NOSBr) Encontrada 332.0687.

(R_S,R)-4-[1-(1,1-Dimetiletilsulfonamido)-2-metilpropil]benzoato de metilo. (R-84a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **60** y yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 96% (aceite incoloro).

El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, t_R = (R) 6.3 min, (S) 7.6 min) siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20}$ - 33.8 (*c* 1.8, CHCl₃).

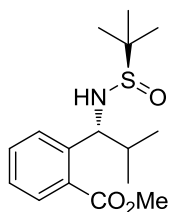
¹H-RMN: δ 8.02-7.99 (*m*, 2H), 7.35-7.33 (*m*, 2H), 4.19 (*t*, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.91 (*s*, 3H), 3.47-3.45 (*m*, 1H), 2.28-2.16 (*m*, 1H), 1.24 (*s*, 9H), 0.93 (*t*, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (*t*, *J* = 6.8 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 166.8, 146.3, 129.7, 129.5, 127.7, 65.0, 56.2, 52.1, 33.2, 22.7, 19.2, 18.2.

EM (ESI +): *m/z* 645 (2M⁺ + Na, 78), 623 (2M⁺ + 1, 78), 312 (M⁺ + 1, 40), 238 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 312.1627
(C₁₆H₂₆NO₃S) Encontrada 312.1616.

(R_S,R)-2-[1-(1,1-Dimetiletilsulfonamido)-2-metilpropil]benzoato de metilo. (R-85a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **61** y yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:1. **Rdto:** 83% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC**

(*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, λ = 254 nm, t_R = (R) 7.4 min, (S) 9.0 min) siendo 99%.

P.f. 115-117 °C.

$[\alpha]_D^{20}$ - 109.0 (*c* 2.1, CHCl₃).

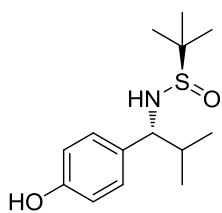
¹H-RMN: δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.51-7.45 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 4.95 (s ancho, 1H), 4.41 (s ancho, 1H), 3.89 (s, 3H), 2.20-2.06 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 168.9, 144.7, 132.4, 131.5, 129.9, 128.6, 127.2, 65.5, 56.3, 52.3, 33.6, 22.8, 20.7, 19.9.

EM (ESI +): *m/z* 334 (*M*⁺ + Na, 12), 312 (*M*⁺ + 1, 6), 205 (19), 149 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 312.1627
(C₁₆H₂₆NO₃S) Encontrada 312.1607.

(*R*,*R*)-*N*-[1-(4-Hidroxifenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-86a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **62** y yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:2. **Rdto:** 70% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, λ = 254 nm, *t_R* = (*R*) 20.0 min, (*S*) 26.4 min) siendo 99%.

P.f. 184-186 °C.

[α]_D²⁰ - 25.0 (*c* 1.8, CHCl₃).

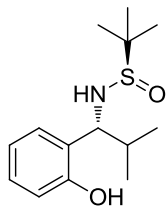
¹H-RMN: δ 8.14 (s ancho, 1H), 6.97 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.85 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.49 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.08-1.93 (m, 1H), 1.26 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 156.3, 132.5, 127.8, 115.6, 67.8, 56.6, 34.5, 22.8, 19.7, 19.7

EM (ESI +): *m/z* 292 (*M*⁺ + Na, 17), 270 (*M*⁺ + 1, 49), 196 (20), 149 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 270.1522
(C₁₄H₂₄NO₂S) Encontrada 270.1530.

(*R_S*,*R*) y **(*R_S*,*S*)-*N*-[1-(2-Hidroxifenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-87a y *S*-87a).**

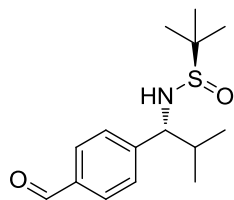


Se obtiene como mezcla diastereoisómerica 85:15 por reacción de la imina **63** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sin que puedan separarse los diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:1. Se caracteriza como una mezcla diastereoisómerica 85:15. **Rdto:** 71% (aceite incoloro).

¹H-RMN: δ 9.16 (s, 1H), 6.93 (dd, *J* = 6.9, 2.3 Hz, 1H), 6.75-6.61 (m, 2H), 6.14 (dd, *J* = 7.3, 1.9 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 3.69 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H), 2.44-2.08 (m, 1H), 1.30 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **S**), 1.03 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, **R**), 0.82 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, **S**), 0.69 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H, **R**).

¹³C-RMN (mayoritario *R_S*,*R*): δ 154.6, 128.7, 128.6, 126.9, 118.6, 116.8, 70.0, 56.7, 33.6, 22.9, 20.6, 20.5.

(*R_S*,*R*)-*N*-[1-(4-Formilfenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-88a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **73** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. Tras la adición radicalica, el crudo de reacción, se disuelve en CH₂Cl₂ y se adiciona MnO₂ (10 eq). Tras 24 horas la mezcla de reacción se filtra sobre celita. Se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo es purificado por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto:** 80% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* IC, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, *t_R* = (*R*) 39.0 min, (*S*) 51.4 min) siendo 99%.

P.f. 78-80 °C.

[α]_D²⁰ - 33.4 (*c* 2.2, CHCl₃).

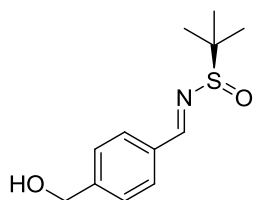
¹H-RMN: δ 9.99 (s, 1H), 7.88-7.85 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 2H), 4.20 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.51-3.49 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.24 (s, 9H), 0.96 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.82 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 191.8, 148.3, 135.8, 129.9, 128.3, 126.4, 65.5, 56.4, 33.4, 22.7, 19.1, 18.5.

EM (ESI +): *m/z* 304 (M⁺ + Na, 20), 282 (M⁺ + 1, 12), 208 (19), 190 (13), 166 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 282.1522
(C₁₅H₂₄NO₂S) Encontrada 282.1524.

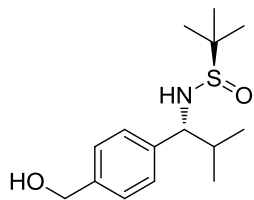
(*R,E*)-*N*-[4-(Hidroximetil)benciliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (89)



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **73** siguiendo el *procedimiento D*, en las condiciones de reacción de la tabla 4.7 (ver pags. 258-259).

¹H-RMN: δ 8.55 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.78 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H).

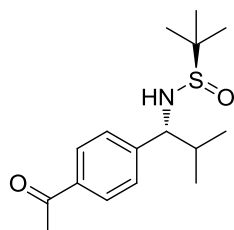
(*R,S,R*)-*N*-[1-(4-(Hidroximetil)fenil)-2-metilpropil]-2-metilpropan-2-sulfinamida. (90)



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **73** siguiendo el *procedimiento D*, en las condiciones de reacción de la tabla 4.7 (ver pags. 258-259).

¹H-RMN: δ 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.27-7.25 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.41 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.24 (s, 4H), 0.94 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

(*R,S,R*)-*N*-(1-(4-Acetilfenil)-2-metilpropil)-2-metilpropan-2-sulfinamida. (*R*-91a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **64** y yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 72% (sólido blanco). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* IC, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, λ = 254

nm, *t_R* = (*R*) 12.6 min, (*S*) 13.7 min) siendo 99%.

P.f. 97-99 °C.

[α]_D²⁰ - 68.5 (*c* 0.6, CHCl₃).

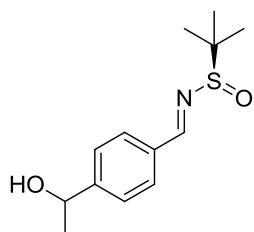
¹H-RMN: δ 7.95-7.92 (*m*, 2H), 7.38-7.35 (*m*, 2H), 4.18 (*t*, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.47-3.45 (*m*, 1H), 2.59 (*s*, 3H), 2.26-2.15 (*m*, 1H), 1.24 (*s*, 9H), 0.95 (*d*, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (*d*, *J* = 6.8, 3H).

¹³C-RMN: δ 197.6, 146.7, 136.5, 128.5, 127.8, 65.3, 56.3, 33.3, 26.6, 22.7, 19.2, 18.4.

EM (ESI +): *m/z* 318 (*M*⁺+Na, 34), 296 (*M*⁺+1, 33), 222 (100), 180 (93).

EMAR (ESI +): Calculada 296.1678
(C₁₆H₂₆NO₂S) Encontrada 296.1673.

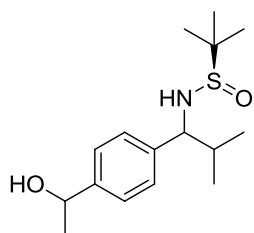
(*R,S,E*)-*N*-(4-(1-Hidroxietil)benciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (92)



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **64** siguiendo el *procedimiento D*, en las condiciones de reacción de la tabla 4.8 (ver pags. 259-260)

¹H-RMN: δ 8.56 (*s*, 1H), 7.83 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 2H), 4.97 (*d*, *J* = 6.2 Hz, 1H), 1.52 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (*s*, 9H).

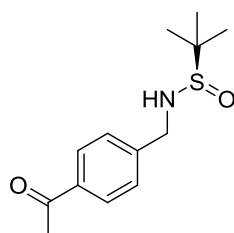
***N*-(1-(4-(1-Hidroxietil)fenil)-2-metilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (93)**



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **64** siguiendo el *procedimiento D*, en las condiciones de reacción de la tabla 4.8 (ver pags. 259-260).

¹H-RMN: δ 7.34 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.24 (*d*, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.94-4.83 (*m*, 1H), 4.14 (*t*, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.41 (*d*, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.20 (*m*, 1H), 1.49 (*d*, *J* = 6.5 Hz, 2H), 1.24 (*s*, 5H), 0.93 (*d*, *J* = 6.7 Hz, 2H), 0.81 (*d*, *J* = 6.7 Hz, 2H).

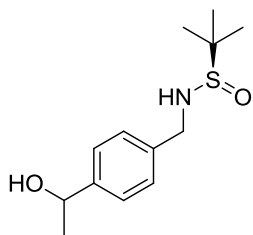
(*R*)-*N*-(4-Acetilbencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (94)



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **64** siguiendo el *procedimiento D*, en las condiciones de reacción de la tabla 4.8 (ver pags. 259-260).

¹H-RMN: δ 7.94 (*d*, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (*d*, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.35 (*m*, 2H), 3.53 (*s* ancho, H), 2.60 (*s*, 2H), 1.25 (*s*, 5H).

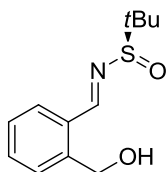
(*R*)-*N*-[4-(1-Hidroxietil)bencil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (95)



Se obtiene como producto secundario por reacción de la imina **64** siguiendo el *procedimiento D*, en las condiciones de reacción de la tabla 4.8 (ver pags. 259-260).

¹H-RMN: δ 7.33 (m, 4H), 4.97-4.85 (m, 1H), 4.29-4.16 (m, 2H), 3.44 (s ancho, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.24 (s, 9H).

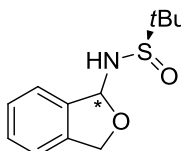
(*R,E*)-*N*-[2-(hidroximetil)benciliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (96)



Por reacción de la imina **72** con yoduro de *iso*-propilo, siguiendo el *procedimiento D* se obtiene una mezcla 76:24 del compuesto **96** y su isómero cíclico **97**.

¹H-RMN: δ 8.74 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.52 -7.43 (m, 3H), 4.88 (dd, *J* = 5.6, 13.0 Hz, 1H), 4.73 (dd, *J* = 7.9, 13.0 Hz, 1H), 4.01 (s ancho, 1H), 1.28 (s, 9H).

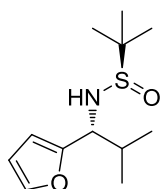
(*R_S*,*R*) y (*R_S*,*S*)-*N*-(1,3-dihidroisobenzofuran-1-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (97)



Se obtiene como una mezcla de diastereoisómeros 70:30.

¹H-RMN: δ 7.37-7.24 (m, 4H), 6.40-6.34 (m, 1H, *minoritario*), 6.31 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H, *mayoritario*), 5.16 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 4.95 (dd, *J* = 12.5, 5.0 Hz, 1H), 4.10-4.02 (m, 1H), 1.26 (s, 9H).

(*R_S*,*R*)-*N*-(1-(furan-2-il)-2-metilpropil)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-98a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **65** y yoduro de isopropilo, siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 65% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, *t_R* = (*R*) 4.8 min, (*S*) 5.5 min) siendo 99%.

[α]_D²⁰ - 24.9 (*c* 1.2, CHCl₃).

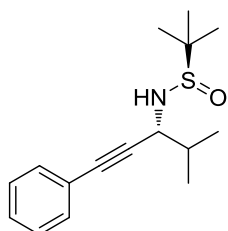
¹H-RMN: δ 7.36 (s ancho, 1H), 6.31-6.25 (m, 2H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.45-3.42 (m, 1H), 2.24-2.13 (m, 1H), 1.23 (s, 9H), 0.93 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 154.6, 141.8, 110.2, 107.4, 60.2, 56.3, 32.8, 22.7, 18.9, 18.7.

EM (ESI +): m/z 509 ($2M^+ + Na$, 36), 266 ($M^+ + Na$, 30), 244 ($M^+ + 1$, 80), 123 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 244.1365
($C_{12}H_{22}NO_2S$) Encontrada 244.1362.

(*R,S,R*)-N-(4-metil-1-fenilpent-1-in-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (R-99a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **69** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 80% (aceite incoloro)

$[\alpha]_D^{20}$ - 30.3 (c 0.70, $CHCl_3$).

IR (NaCl): 2958, 2871, 1599, 1469, 1180, 1060 cm^{-1} .

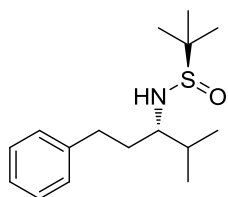
1H -RMN: δ 7.42-7.38 (m, 2H), 7.25-7.23 (m, 3H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.35 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 2.07-1.91 (m, 1H), 1.21 (s, 9H), 1.03 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 1.01 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

^{13}C -RMN: δ 131.8, 128.3, 128.2, 122.8, 87.6, 85.6, 56.2, 54.1, 33.8, 22.7, 19.1, 17.5.

EM (ESI +): m/z 577 ($2M^+ + Na$, 100), 555 ($2M^+ + 1$, 74), 300 ($M^+ + Na$, 20), 278 ($M^+ + 1$, 46), 222 (28).

EMAR (ESI +): Calculada 278.1573
($C_{16}H_{24}NOS$) Encontrada 278.1582.

(*R,S,R*) y (*R,S,S*)-2-Metil-N-[4-metil-1-fenilpentan-3-il]propano-2-sulfinamida. (100)



Se obtiene como mezcla diastereoisomérica 55:45 por reacción de la imina **68** y yoduro de *iso*-propilo, siguiendo el *procedimiento D*. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sin que puedan separarse los diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. Se caracteriza como una

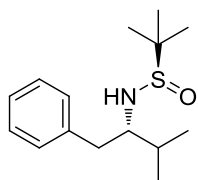
mezcla diastereoisomérica 55:45. **Rdto**: 60% (aceite incoloro).

1H -RMN: δ 7.96-7.94 (m, 1H, *minoritario*), 7.88-7.84 (m, 1H, *mayoritario*), 7.25-7.22 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 2.97-2.74 (m, 4H), 1.96-1.83 (m, 1H), 1.00-0.91 (m, 6H),

minoritario), 0.98 (s, 9H, *minoritario*), 0.91 (s, 9H, *mayoritario*), 0.80-0.77 (m, 6H, *mayoritario*).

¹³C-RMN: δ 169.1, 168.7, 142.4, 142.1, 128.5, 128.3, 126.5, 126.3, 56.4, 56.3, 49.9, 48.9, 39.8, 39.1, 33.5, 33.4, 22.1, 22.0, 20.7, 20.6, 20.3, 20.0.

(*R,S*)-2-metil-*N*-(3-metil-1-fenilbutan-2-il)propano-2-sulfinamida.¹⁰² (*R*-101a)



Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 95:5 por reacción de la imina **53** y yoduro de *isopropilo*, siguiendo el *procedimiento D*. El diastereoisómero mayoritario es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. **Rdto**: 72% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* IC, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 10/90, λ = 254 nm, *t_R* = (*S*) 10.1 min, (*R*) 11.3 min) siendo 99%.

[α]_D²⁰ - 9 (c 0.5, CHCl₃).

IR (KBr): 2232, 1064 cm⁻¹.

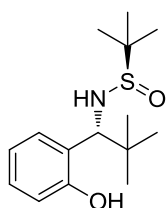
¹H-RMN: δ 7.33-7.22 (*m*, 5H), 3.42-3.34 (*m*, 1H), 3.08-3.06 (*m*, 1H), 2.98-2.84 (*m*, 2H), 1.90-1.86 (*m*, 1H), 1.18 (*s*, 9H), 0.94 (*dd*, *J* = 3.7, 6.8 Hz, 6H).

¹³C-RMN: δ 137.6, 129.9, 128.1, 126.5, 62.3, 56.1, 39.1, 29.3, 23.6, 18.8, 17.1.

EM (ESI +): *m/z* 290 (64), 268 (M⁺+1, 82), 194 (100).

| | |
|---------------------------------------|----------------------|
| EMAR (ESI +): | Calculada 268.1729 |
| (C ₁₅ H ₂₆ NOS) | Encontrada 268.1739. |

(*R,S*)-*N*-[1-(2-Hidroxifenil)-2,2-dimetilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-102a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **63** y yoduro de *terc*-butilo, siguiendo el *procedimiento D*. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:1. **Rdto**: 66% (aceite incoloro). El ee se determina por **HPLC** (*Chiralcel* OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95,

¹⁰² Zhang, W. X.; Ding, C. H.; Luo, Z. B.; Houa, X. L.; Daia L. X.; *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 8391.

$\lambda = 254 \text{ nm}$, $t_R = (R) 4.8 \text{ min}$, $(S) 5.8 \text{ min}$ siendo 99%.

$[\alpha]_D^{20} - 15$ (c 1.2, CHCl_3).

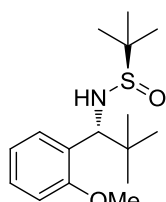
$^1\text{H-RMN}$: δ 9.37 (s ancho, H), 6.91-6.88 (m, 1H), 6.64-6.61 (m, 2H), 6.12-6.09 (m, 1H), 6.01 (s ancho, 1H), 3.89 (d, $J = 9.9 \text{ Hz}$, 1H), 1.31 (s, 9H), 0.91 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 155.0, 130.5, 128.3, 124.6, 117.9, 116.9, 57.0, 37.9, 27.7, 23.3.

EM (ESI +): m/z 589 ($2\text{M}^+ + \text{Na}$, 92), 567 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 14), 306 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 73), 284 ($\text{M}^+ + 1$, 25), 178 (79), 154 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 284.1678
($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_2\text{S}$) Encontrada 284.1692.

(*R,S,R*)-*N*-[1-(2-Metoxifenil)-2,2-dimetilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-103a)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **57** y yoduro de *terc*-butilo, siguiendo el *procedimiento D*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 3:2. **Rdto**: 69% (aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20} - 75.4$ (c 0.40, CHCl_3).

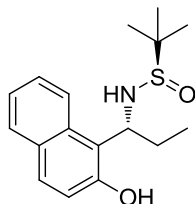
$^1\text{H-RMN}$: δ 7.23-7.17 (m, 1H), 7.09-7.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.23 (s, 9H), 0.91 (s, 9H).

$^{13}\text{C-RMN}$: δ 157.2, 128.2, 127.9, 120.7, 120.3, 56.2, 55.3, 29.7, 22.9.

EM (ESI +): m/z 617 ($2\text{M}^+ + \text{Na}$, 32), 595 ($2\text{M}^+ + 1$, 44), 320 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 298 ($\text{M}^+ + 1$, 76).

EMAR (ESI +): Calculada 298.1835
($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_2\text{S}$) Encontrada 298.1847

(*R,S,R*) y (*R,S,S*)-*N*-[1-(2-Hidroxinaftalen-1-il)propil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (106c)



Se obtiene como mezcla una diastereoisómerica 67:33 por reacción de la imina **105** y yoduro de etilo, siguiendo el *procedimiento D*. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna sin que puedan

separarse los diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 4:1. Se caracteriza como una mezcla diastereoisomérica 67:33. **Rdto**: 52% (aceite incoloro).

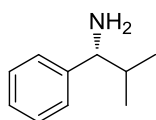
¹H-RMN: δ 9.59 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 6.77 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.28 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 15.1, 7.4 Hz, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.36 (s, 6H), 0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

4.4.4. DESPROTECCION DE LAS SULFINAMIDAS

PROCEDIMIENTO E

La desprotección de las sulfinamidas se lleva acabo siguiendo el método descrito por Ellman y col.^{21a} Sobre la correspondiente sulfinamida (0.1 mmol) se adiciona HCl (0.2 mmol, 1.25 M en MeOH) y tras agitar durante 1 h a t.a., se elimina el disolvente a presión reducida y el residuo se purifica mediante una columna de intercambion catiónico (SCX).

(*R*)-2-metil-1-fenilpropano-1-amina.^{21a} (108)

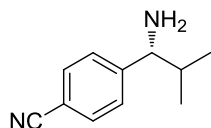


Se obtiene por reacción de la sulfinamida *R*-76a, siguiendo el procedimiento E. **Rdto**: 98% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ 7.9 (c 1.2, CHCl₃). [Lit.^{21a} (*R*) **[α]_D²⁰** 6.4 (c 0.6, CHCl₃, 88% ee)]

¹H-RMN: δ 7.34-7.19 (m, 5H), 3.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 1.91-1.80 (m 1H), 0.98 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

(*R*)-4-(1-Amino-2-metilpropil)benzonitrilo. (109)



Se obtiene por reacción de la sulfinamida *R*-78a siguiendo el procedimiento E. **Rdto**: 95% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ - 2.8 (c 1.7, CHCl₃).

IR (NaCl): 3442 (NH), 2965, 2234, 1601, 1520 cm⁻¹.

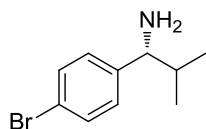
¹H-RMN: δ 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.30-2.18 (m, 1H), 1.15 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 142.1, 132.6, 128.4, 117.7, 112.6, 61.0, 32.4, 18.1, 17.9.

EM (ESI +): m/z 175 ($M^+ + 1$, 2), 116 (100)

EMAR (ESI +): Calculada 175.1229
($C_{11}H_{15}N_2$) Encontrada 175.1234.

(R)-1-(4-Bromofenil)-2-metilpropano-1-amina. (110)



Se obtiene por reacción de la sulfonamida **R-82a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto**: 96% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 7.8 (c 0.45, $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3443 (NH), 2961, 1611, 1517 cm^{-1} .

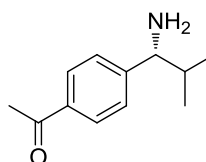
1H -RMN: δ 7.64 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.29-2.17 (m, 1H), 1.17 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C -RMN: δ 135.9, 131.9, 129.2, 122.6, 61.0, 32.3, 18.2, 18.0.

EM (ESI +): m/z 228 ($M^+ + 1$, 2), 213 (26), 211 (26), 170 (100), 168 (100).

EMAR (ESI +): Calculada 228.0382
($C_{10}H_{15}NBr$) Encontrada 228.0382.

(R)-1-(4-(1-Amino-2-metilpropil)fenil)etanona. (111)



Se obtiene por reacción de la sulfonamida **R-91a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto**: 94% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 6.7 (c 0.4, $CHCl_3$).

IR (NaCl): 3430 (NH), 2966, 1658, 1283 cm^{-1} .

1H -RMN: δ 7.95 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.18-2.07 (m, 1H), 1.03 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

^{13}C -RMN: δ 199.6, 143.2, 138.8, 130.1, 129.0, 62.5, 33.9, 26.8, 19.5, 19.3.

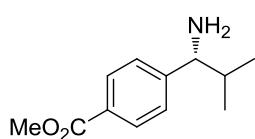
EM (ESI +): m/z 221 (65), 192 ($M^+ + 1$, 5), 175 (74), 133 (100), 105 (59).

EMAR (ESI +): Calculada 192.1382

(C₁₂H₁₈NO)

Encontrada 192.1385.

(*R*)-4-(1-amino-2-metilpropil)benzoato de metilo. (112)



Se obtiene por reacción de la sulfinamida *R*-**84a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto**: 95% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 2.9 (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 3433 (NH), 2966, 1753, 1286 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 8.03-7.99 (m, 2H), 3.95-3.90 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H), 1.10 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).

¹³C-RMN: δ 166.4, 141.8, 130.6, 129.8, 127.5, 61.2, 51.4, 32.5, 18.2, 17.9.

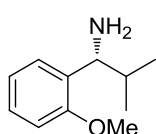
EM (ESI +): *m/z* 208 (M⁺+1, 5), 191 (56), 149 (100), 121 (72).

EMAR (ESI +): Calculada 208.1332

(C₁₂H₁₈NO₂)

Encontrada 208.1334.

(*R*)-1-(2-Metoxifenil)-2-metilpropano-1-amina.⁷⁶ (113)

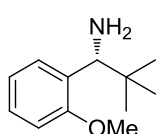


Se obtiene por reacción de la sulfinamida *R*-**81a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto**: 91% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ + 7.6 (c 0.8, CHCl₃). [Lit.⁷⁶ (*R*) $[\alpha]_D^{20}$ + 8.9 (c 1.75, CHCl₃, 98% ee)].

¹H-RMN: δ 7.32 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 6.96-6.81 (m, 2H), 4.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 2.22 (m, 1H), 1.06 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

(*R*)-1-(2-Metoxifenil)-2,2-dimetilpropano-1-amina.⁷⁶ (114)

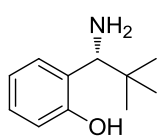


Se obtiene por reacción de la sulfinamida *R*-**103a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto**: 93% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ + 22.9 (c 0.8, EtOH). [Lit.⁷⁶ (*R*) $[\alpha]_D^{20}$ + 22.7 (c 2.06, EtOH, 98% ee)].

¹H-RMN: δ 7.25-7.20 (m, 2H), 6.85-6.70 (m, 3H), 4.35 (br s, 1 H), 3.76 (s, 3 H), 1.01 (s, 9 H).

(R)-2-(1-amino-2,2-dimetilpropil)fenol.⁷⁶ (115)



Se obtiene por reacción de la sulfinamida **R-102a** siguiendo el *procedimiento E*. **Rdto:** 96% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20}$ - 23.1 (c 0.4, CHCl₃). [Lit.⁷⁶ (R) $[\alpha]_D^{20}$ -21.1 (c 2.06, CDCl₃, >99%)]

IR (NaCl): 3377 (NH), 3306 (NH), 1588, 1258, 754 cm⁻¹.

¹H-RMN: δ 7.12-7.02 (m, 2H), 6.78-6.72 (m, 2H), 3.98 (s, 1H), 0.99 (s, 9H).

¹³C-RMN: δ 158.7, 131.4, 129.1, 126.8, 119.2, 117.4, 64.7, 36.9, 27.2.

EM (ESI +): *m/z* 180 (M⁺ +1, 3), 163 (17), 121 (100), 107 (53).

| | |
|--------------------------------------|----------------------|
| EMAR (ESI +): | Calculada 180.1382 |
| (C ₁₁ H ₁₈ NO) | Encontrada 180.1392. |

4.5. BIBLIOGRAFIA

- ¹ *Chiral Amine Synthesis: Developments and Applications*. T. C. Nugent (Ed.); 2010, WILEY –VCH GmbH and Co. KGaA.
- ² a) Alvaro, G., Savoia, D., Valentinetti, M.R. *Tetrahedron*, **1996**, 52, 12571. b) Beuchet, P., Lemarrec, N., Mosset, P. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 5959; c) Wang, D.K., Dai, L.X., Hou, X.L. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8649; d) Wang, D.K., Dai, L.X., Hou, X.L., Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4187; e) Gao, Y.A. Sato, F. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8136. f) Wakchaure, V.N., Mohanty, R.r., Shaikh, A.J., Nugent, T.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 959.
- ³ a) Takahashi, H., Chida, Y., Higashiyama, K., Onishi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 33, 4662; b) Takahashi, H., Chida, Y., Suzuki, T., Onishi, H., Yanaura, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, 32, 2714; c) Takahashi, H., Suzuki, Y., Hori, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2183; d) Takahashi, H., Chida, Y., Suzuki, T., Yanaura, S., Suzuki, Y., Masuda, C. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 1659; e) Suzuki, Y. Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 2895; f) Suzuki, Y. Takahashi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 31; g) Takahashi, H., Suzuki, Y., Inagaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 3160.
- ⁴ a) Muralidharan, K.R., Mokhallalati, M.K., Pridgen, L.N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 7489; b) Mokhallalati, M.K. Pridgen, L.N. *Synth. Commun.* **1993**, 23, 2055; c) Pridgen, L.N., Mokhallalati, M.K., and Wu, M.J. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1237; d) Wu, M.J. Pridgen, L.N. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1340; e) Wu, M.J. Pridgen, L.N. *Synlett*, **1990**, 636.
- ⁵ Tanaka, H., Inoue, K., Pokorski, U., Taniguchi, M., Torii, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3023.
- ⁶ Laschat, S. Kunz, H. *Synlett*, **1990**, 51.
- ⁷ a) Takahashi, H., Tomita, K., Otomasu, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 668; b) Takahashi, H., Tomita, K., Noguchi, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1981**, 29, 3387; c) Takahashi, H., Inagaki, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, 30, 922; d) Takahashi, H. Suzuki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1983**, 31, 4295.
- ⁸ Para un review de SAMP y RAMP hidrazonas ver: Job, A., Janeck, C.F., Bettray, W., Peters, R., Enders, D. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2253.
- ⁹ Enders, D., Schubert, H., Nubling, C. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1986**, 25, 1109.
- ¹⁰ a) Denmark, S.E., Weber, T., Piotrowski, D.W. *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 2224; b) Denmark, S.E., Edwards, J.P., Nicaise, O. *J. Org. Chem.*, **1993**, 58, 569.
- ¹¹ Friestad, G.K. Ding, H. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 4491.
- ¹² a) Brown, D.S.; Gallagher, P.T.; Lightfoot, A.P.; Moody, C.J.; Slawin, A.M.Z.; Swann, E. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 11473. b) Gallagher, P.T., Lightfoot, A.P., Moody, C.J., Slawin, A.M.Z. *Synlett*, **1995**, 445.
- ¹³ Para una revisión, vease: a) Zhou, P.; Chen, B. –C.; Davis, F. A. *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8003. b) Morton, D.; Stockman, R.A. *Tetrahedron*, **2006**, 62, 8869.
- ¹⁴ Koriyama, Y., Nozawa, A., Hayakawa, R., Shimizu, M. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9621.
- ¹⁵ a) Vinilaluminatos: Wipf, P., Nunes, R.L., Ribe, S. *Helv. Chim. Acta*, **2002**, 85, 3478. b) Vinilcupratos: Li, G.G., Wei, H.X., Whittlesey, B.R., Batrice, N.N. *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 1061.
- ¹⁶ Moreau, P., Essiz, M., Merour, J.Y., Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 591.
- ¹⁷ Chan, W.H., Lee, A.W.M., Xia, P.F.X., Wong, W. Y., *Tetrahedron Letters*, **2000**, 41, 5725.

- ¹⁸ a) Para una revisión general sobre *N*-tercbutil sulfiniliminas, vease: Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 3600. b) Liu, G.; Cogan, D. A.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- ¹⁹ Cogan, D.A., Liu, G., Kim, K., Backes, B.J., Ellman, J.A. *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 8011.
- ²⁰ Wakayama, M., Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2646.
- ²¹ a) Cogan, D.A., Liu, G.C., Ellman, J.A. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8883. b) Dragoli, D. R., Burdett, M. T., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10127. c) Plobeck, N., Powell, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 303.
- ²² Pflum, D. A., Krishnamurthy, D., Han, Z., Wald, S. A., Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 923.
- ²³ Cogan, D. A., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 268.
- ²⁴ a) Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2484. b) Almansa, R., Guijarro, D., Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 603.
- ²⁵ Weix D. J., Shi, Y., Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1092.
- ²⁶ Bolshan, Y., Batey, R. A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1481.
- ²⁷ Para una revisión, vease: a) Kobayashi, S.; Mori, Y.; Fossey, J. S.; Salter, M. M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2626. b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 2541. c) Bräse, S.; Baumann, T.; Dahmen, S.; Vogt, H. *Chem. Commun.* **2007**, 1881. d) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069.
- ²⁸ Connon, S. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3909.
- ²⁹ Para una revisión, véase: Yamada, K.; Tomioka, K. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2874.
- ³⁰ a) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984. b) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10409. c) Akullian, L. C.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 4244. d) Fu, P.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5530.
- ³¹ Tomioka, K., Inoue, I., Shindo, M., Koga, K. *Tetrahedron Letters*, **1991**, *32*, 3095.
- ³² a) Fujihara, H., Nagai, K., Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055; b) Soeta, T., Nagai, K., Fujihara, H., Kuriyama, M., Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9723.
- ³³ a) Wang, M.C., Xu, C.L., Zou, Y.X., Liu, H.M., Wang, D.K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5413. b) Li, X., Cun, L.F., Gong, L.Z., Mi, A.Q., Jiang, Y.Z. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3819; c) Wang, C.J., Shi, M. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 6229; d) Shi, M. Zhang, W. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 3407.
- ³⁴ a) Boezio, A. A.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692. b) Boezio, A.A.; Pytkowicz, J.; Côte, A.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260. c) Côte, A.; Charette, A.B. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10864. d) Charette, A.B.; Côte, A.; Desrosiers, J. N.; Bonnaventure, I.; Lindsay, V.N.G.; Lauzon, C.; Tannous, J.; Boezio, A. A. *Pure Appl. Chem.* **2008**, *80*, 881. e) Bonnaventure, I.; Charette, A.B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6330.
- ³⁵ Desrosiers, J. N.; Côte, A.; Charette, A.B. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 6186.
- ³⁶ Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 979.
- ³⁷ Para una revisión, véase: a) Kampen, D.; Reisinger, C. M.; List, B. *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395. b) Akiyama, T.; Itoh, J. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 999. b) Doyle, A.

- G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5713. c) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744.
- ³⁸ Uraguchi, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356.
- ³⁹ Akiyama, T.; Honma, Y.; Itoh, J.; Fuchibe, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 399.
- ⁴⁰ Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804.
- ⁴¹ a) N-Tosil iminas: Kang, Q.; Zhao, Z. A.; You, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484. b) N-acil iminas: Rowland, G.B.; Rowland, E.B.; Liang, Y.; Perman, J.A.; Antilla, J.C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609. c) N-Boc iminas: Terada, M.; Yokoyama, S.; Sorimachi, K.; Uraguchi, D. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863.
- ⁴² Para una revisión, véase: a) Miyabe, H.; Yoshioka, E.; Kohtani, S. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 1254. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Synlett*, **2004**, 1140. c) Friestad, G. K. *Top. Curr. Chem.* **2012**, *320*, 61. d) Friestad, G. K. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 5461.
- ⁴³ a) Stork, G.; Dowd, S.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2178. b) Wittig, G.; Frommelt, H.D.; Suchanek, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 683. c) Los organocéricos menos básicos tambien presentan aza-enolizacion: Enders, D.; Diez, E.; Fernandez, R.; Martin Zamora, E.; Munoz, J.M.; Pappalardo, R.R.; Lassaletta, J.M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6329.
- ⁴⁴ a) Ueda, M.; Miyabe, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 1321. b) Miyabe, H.; Ueda, M.; Naito, T. *Chem. Commun.* **2000**, 2059.
- ⁴⁵ Miyabe, H.; Ueda, M.; Yoshioka, N.; Naito, T. *Synlett*, **1999**, *4*, 465.
- ⁴⁶ Para una revisión, vease: Akindele, T.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Accounts of Chemical Research*, **2009**, *42*, 345.
- ⁴⁷ Yamada, K.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Umeki, H.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 87.
- ⁴⁸ Yamada, K.; Fujihara, H.; Yamamoto, Y.; Miwa, Y.; Taga, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3509.
- ⁴⁹ a) Clerici, A.; Cannella, R.; Pastori, N.; Panzeri, W.; Porta, O. *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 5986. b) Clerici, A.; Ghilardi, A.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5063. c) Cannella, R.; Clerici, A.; Panzeri, W.; Pastori, N.; Punta, C.; Porta, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5358. d) Pastori, N.; Greco, C.; Clerici, A.; Punta, C.; Porta, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3898.
- ⁵⁰ a) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099. b) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *Synlett*, **2004**, *14*, 2597.
- ⁵¹ Ueda, M.; Miyabe, H.; Teramichi, M.; Miyata, O.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6653.
- ⁵² a) Miyabe, H.; Ushiro, C.; Naito, T. *Chem. Commun.* **1997**, 1789. b) Miyabe, H.; Ushiro, C.; Ueda, M.; Yamakawa, K.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 176.
- ⁵³ Para una revision, véase: Friestad, G. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *15*, 3157.
- ⁵⁴ a) Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 8329. b) Friestad, G. K.; Draghici, D.; Soukri, M.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6330.
- ⁵⁵ Fernández, M.; Alonso, R.; *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2461.
- ⁵⁶ a) Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Suh, Y.; Qin, J.; *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7016. b) Friestad, G. K.; Marié, J. C.; Deveau, A. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3249.

- ⁵⁷ a) Friestad, G. K.; Baltrusaitis, J.; Korapala, C., S.; Qin, J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3159. b) Friestad, G. K.; Korapala, C., S.; Qin, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 4039.
- ⁵⁸ Friestad, G. K.; Ji, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2311.
- ⁵⁹ a) Bertrand, M. P.; Feray, L.; Nougier, R.; Stella, L. *Synlett*, **1998**, 780. b) Bertrand, M. P.; Coantic, S.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Tetrahedron*, **2000**, *56*, 3951. c) Bertrand, M. P.; Coantic, S.; Feray, L.; Nougier, R.; Perfetti, P. *Synlett*, **1999**, 1148.
- ⁶⁰ Singh, N.; Anand, R. D.; Trehan, S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2911.
- ⁶¹ a) Homoacoplamiento *N*-terc-butil sulfinilimas: Zhong, Y. -W.; Izumi, K.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4747. b) Acoplamiento cruzado de *N*-terc-butil sulfinilimas con aldehidos: Zhong, Y. -W.; Dong, Y. -Z.; Fang, K.; Izumi, K.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11956. c) Alilación de *N*-terc-butil sulfinilimas con indio: Sun, X. -W.; Xu, M. -H.; Lin, G. -Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259.
- ⁶² a) Akindele, T.; Yamamoto, Y.; Maekawa, M.; Umeki, H.; Yamada, K.; Tomioka, K.; *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5729. b) Akindele, T.; Yamada, K.; Sejima, T.; Maekawa, M.; Yamamoto, Y.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Chem. Phar. Bull.* **2010**, *58*, 265.
- ⁶³ a) Dobrowolski, J.C.; Kaweücki, R. *J. Mol. Struct.* **2005**, *734*, 235. b) Bharatam, P. V.; Uppal, P.; Kaur, A.; Kaur, D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 43. c) Tietze, L. F.; Schuffenhauer, A. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1629. d) Davis, F. A.; Reddy, R. E.; Szewczyk, J. M.; Reddy, G. V.; Portonovo, P. S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R. T.; Zhou, P.; Carroll, P. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555.
- ⁶⁴ Catálisis metálica: a) Miyabe, H.; Ushiro, M.; Ueda, M.; Miyata, O.; Naito, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 176. b) Halland, N.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 1290. c) Friestad, G. K.; Shen, Y. H.; Ruggles, .E.L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5061-5063. Organocatálisis: d) Jang, D. O.; Kim, S. Y.; *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16152. e) Cho, D. H.; Jang, D. O. *Chem. Commun.* **2006**, *48*, 5045. f) Kim, S. Y.; Kim, S. J.; Jang, D. O. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13046. g) Lee, S.; Kim, S. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3345.
- ⁶⁵ a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 179-182. b) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Parra, A. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 129.
- ⁶⁶ Liu, G.; Cogan, D. A.; Owens, T. D.; Tang, T. P.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1278.
- ⁶⁷ Zhi, Y.; Chan, W. H.; Lee, A. W. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1081.
- ⁶⁸ Sibi, M. P.; Yang, Y.; Lee S. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5349.
- ⁶⁹ a) Sibi, M. P.; Rheault, T. R.; Chandramouli, S. V.; Jasperse, C. P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2924. b) Sibi, M. P.; Zimmerman, J.; Rheault, T. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4521.
- ⁷⁰ a) Yamada, K.; Nakano, M.; Maeskawa, M.; Akindele, T.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3805. b) Yamada, K.; Konishi, T.; Nakano, M.; Fujii, S.; Cadou, R.; Yamamoto, Y.; Tomioka, K. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1547.
- ⁷¹ Russel, G. A.; Wang, L.; Rajaratnam, R. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 8988.
- ⁷² a) Schwenkreis, T.; Berkessel, A. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4785. b) Yang, X. F.; Hirose, T.; Zhang, G. Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 415. c) Kundig, E. P.; Meier, P. *Helv. Chim. Acta*, **1999**, *82*, 1360. d) Yang, X. -F.; Wang, Z. -H.; Koshizawa, T.;

- Yasutake, M.; Zhang, G. -Y.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1257. e)
- Yang, X. -F.; Hirose, T.; Zhang, G. -Y. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1670.
- ⁷³ Kogen, H.; Toda, N.; Tago, K.; Marumoto, S.; Takami, K.; Ori, M.; Yamada, N.; Koyama, K.; Naruto, S.; Abe, K.; Yamazaki, R.; Hara, T.; Aoyagi, A.; Abe, Y.; Kaneko, T. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3359.
- ⁷⁴ a) Jia, Y. -X.; Katayev, D.; Bernardinelli, G.; Seidel, T. M.; Kündig, E. P. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6300. b) Kündig, E. P.; Seidel, T. M.; Jia, Y. -X.; Bernardinelli, G.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8484. c) Jia, Y. -X.; Hillgren, J. M.; Watson, E. L.; Marsden, S. P.; Kündig, E. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4040. d) Constant, S.; Tortoioli, S.; Müller, J.; Lacour, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2082.
- ⁷⁵ Vijayanthi, T.; Chadha, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 93.
- ⁷⁶ Bernardinelli, G.; Fernandez, D.; Gosmini, R.; Meier, P.; Ripa, A.; Schupfer, P.; Treptow, B.; Kundig, E. P. *Chirality* **2000**, *12*, 529.
- ⁷⁷ Nguyen, T. B.; Bousserouel, H.; Wang, Q.; Quérítte, F. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4705.
- ⁷⁸ Cardellichio, C.; Annunziata, M.; Capozzi, M.; Naso, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2010**, *21*, 507.
- ⁷⁹ Aranyi, A.; Istvan, I.; Pataj, Z.; Szatmari, I.; Fulop, F.; Armstrong, D. W.; Peter, A. *Chirality*, **2011**, *23*, 549.
- ⁸⁰ Estado de transición abierto: a) Fujisawa, T.; Kooriyama, Y.; Shimizu, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3881-3884. b) Sun, X. W.; Xu, M. H.; Lin, G. Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4979-4982.
- ⁸¹ García Ruano, J. L.; Torrente, E.; Alonso, I.; Rodríguez, M.; Martín-Castro, A. M.; Degl'Innocenti, A.; Frateschi, L.; Capperucci, A. J. *Org. Chem.* **2012**, *77*, 1974.
- ⁸² Nielsen, L.; Lindsay, K. B.; Faber, J.; Nielsen, N. C.; Skrydstrup, T. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10035.
- ⁸³ Higashibayashi, S.; Hiraku, T.; Mori, T.; Hashimoto, K.; Nakata, M. *Synlett.* **2004**, *3*, 457.
- ⁸⁴ Cheng, L.; Liu, L.; Sui, Y.; Wang, D.; Chen, Y. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 1833.
- ⁸⁵ Schultz, D. M.; Wolfe, J. P. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2962.
- ⁸⁶ Buesking A. W.; Baguley T. D.; Ellman, J. A. *Organic Letters*, **2011**, *13*, 964.
- ⁸⁷ Clements, M. J.; Debenham, J. S.; Hale, J. J.; Madsen-Duggan, C. B.; Walsh, Thomas F. J. A. *WO2009117269*.
- ⁸⁸ Owens, T. D.; Souers, A. J.; Ellman J. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3.
- ⁸⁹ Ferreira, F.; Audouin, M.; Chemla, F. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5269.
- ⁹⁰ Chemla, F.; Ferreira, F. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8244.
- ⁹¹ Staus, D. D.; Savage, K. L.; Homnick, C. F.; Tsou, N. M.; Ball, R. G. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8276.
- ⁹² Hirai, K.; Iwano, Y.; Kishida, Y. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *31*, 2677.
- ⁹³ Evans, R. D.; Schauble, J. H. *Synthesis*, **1986**, *9*, 727.
- ⁹⁴ Curran, D. P.; Chang, C.-T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3140.
- ⁹⁵ Mihovilovic, M. D. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 733.
- ⁹⁶ Barbe, G.; Charette, A.B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18.
- ⁹⁷ Knochel, P.; Chou, T. S.; Jubert, C.; Rajagopal, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 588.

- ⁹⁸ Fleming, F. F; Shook, B. C.; Jiang, T.; Steward, O. W.; *Tetrahedron*, **2003**, 59, 737.
- ⁹⁹ Annunziata, R. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry*, **1982**, 2, 339.
- ¹⁰⁰ Pitchen, P.; Duñach, E.; Deshmukh, N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 8188.
- ¹⁰¹ Xiao, X.; Wang, H.; Huang, Z.; Yang, J.; Bian, X.; Qin Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 139.
- ¹⁰² Zhang, W. X.; Ding, C. H.; Luo, Z. B.; Houa, X. L.; Daia L. X.; *Tetrahedron Letters* **2006**, 47, 8391.

Capítulo 5

Síntesis de benzosulfinamidas y sulfonamidas cíclicas sustituidas en posición 3

5.1. ANTECEDENTES

5.1.1. SULFONAMIDAS CÍCLICAS

Las sulfonamidas son compuestos muy importantes tanto desde el punto de vista químico como del biológico, habiendo sido ampliamente usadas como fármacos, especialmente por sus importantes propiedades antitumorales y antivirales.¹ Más recientemente, han sido las sulfonamidas cíclicas, también llamadas sultamas, las que han recibido mayor atención, porque aunque no se encuentran en la naturaleza, presentan un amplio rango de actividades biológicas y medicinales.² De entre los muchos compuestos de interés podemos destacar la sultiana, que presenta actividad antiepiléptica,³ el amproxicam y el S-2474, que actúan como antiinflamatorios,^{2b,4} o el VIH-1,^{2a,5} que presenta actividad frente al virus del SIDA (figura 5.1).

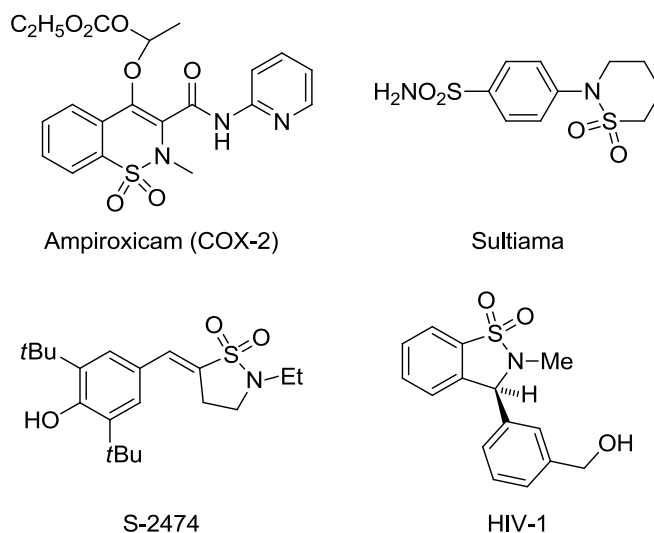


Figura 5.1

¹ Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 925.

² a) Zhuang, L.; Wai, J. S.; Embrey, M.; Fisher, T. E.; Egbertson, M. S.; Payne, L. S.; Guare, J. P.; Vacca, J. P.; Hazuda, D. J.; Felock, P. J.; Wolfe, A. L.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Moyer, G.; Schleif, W. A.; Gabryelski, L. J.; Leonard, Y. M.; Lynch, J. J.; Michelson, S. R.; Young, S. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453. b) Inagaki, M.; Tsuru, T.; Jyoyama, H.; Ono, T.; Yamada, K.; Kobayashi, M.; Hori, Y.; Arimura, A.; Yasui, K.; Ohno, K.; Kakudo, S.; Koizumi, K.; Suzuki, R.; Kato, M.; Kawai, S.; Matsumoto, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2040.

³ Tanimukai, H.; Inui, M.; Hariguchi, S.; Kaneko, Z. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 961.

⁴ a) Rabasseda, X.; Hopkins, S. J. *Drugs Today* **1994**, *30*, 557. b) Levy, L. *Drugs Future* **1992**, *17*, 451.

⁵ a) Brzozowski, F.; Saczewski, F.; Neameti, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5298-5302. b) Baker, D.C.; Jiang, B. U.S. Patent 6,353,112 B1, **2002**.

Muchas de las sultamas importantes para el tratamiento de enfermedades presentan el resto heterocíclico fusionado con un carbociclo alifático o aromático, y también han resultado muy útiles en síntesis orgánica. Estas sultamas fusionadas se han empleado como grupos protectores, directores de metalación, agentes de fluoración, y fundamentalmente como auxiliares quirales. Cabe destacar la eficiencia como auxiliar quiral de la sultama **I**⁶ y de las benzosultamas **II**⁷ y **III**⁸ (figura 5.2). Por otra parte, la sultama **IV**,⁹ disustituida en posición 3, ha sido utilizada con éxito como reactivo de fluoración electrófila sobre cetonas.

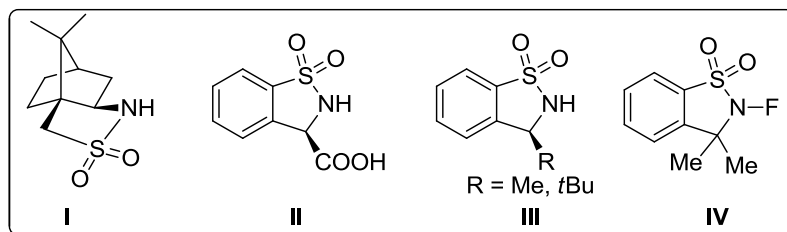


Figura 5.2. Sultamas empleadas en química orgánica.

5.1.1.1. Síntesis racémica de sultamas

Debido a esta gran aplicabilidad, existen numerosas aproximaciones para la síntesis de sultamas racémicas. Tradicionalmente, la síntesis de estos compuestos se lleva a cabo mediante protocolos de ciclación clásica, que incluyen reacciones de Pictet-Sprengler¹⁰, Friedel-Crafts,¹¹ ciclación vía sulfonamida,¹² cicloadición [3+2]¹³ y reacción de Diels-Alder intramolecular¹⁴ (esquema 5.1).

⁶ Kumaraswamy, G.; Padmaja, M.; Markondaiah, B.; Jena, N.; Sridhar, B.; Kiran, M. U. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 337.

⁷ Ahn, K. H.; Baek, H. H.; Lee, S. J.; Cho, C. -W.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7690.

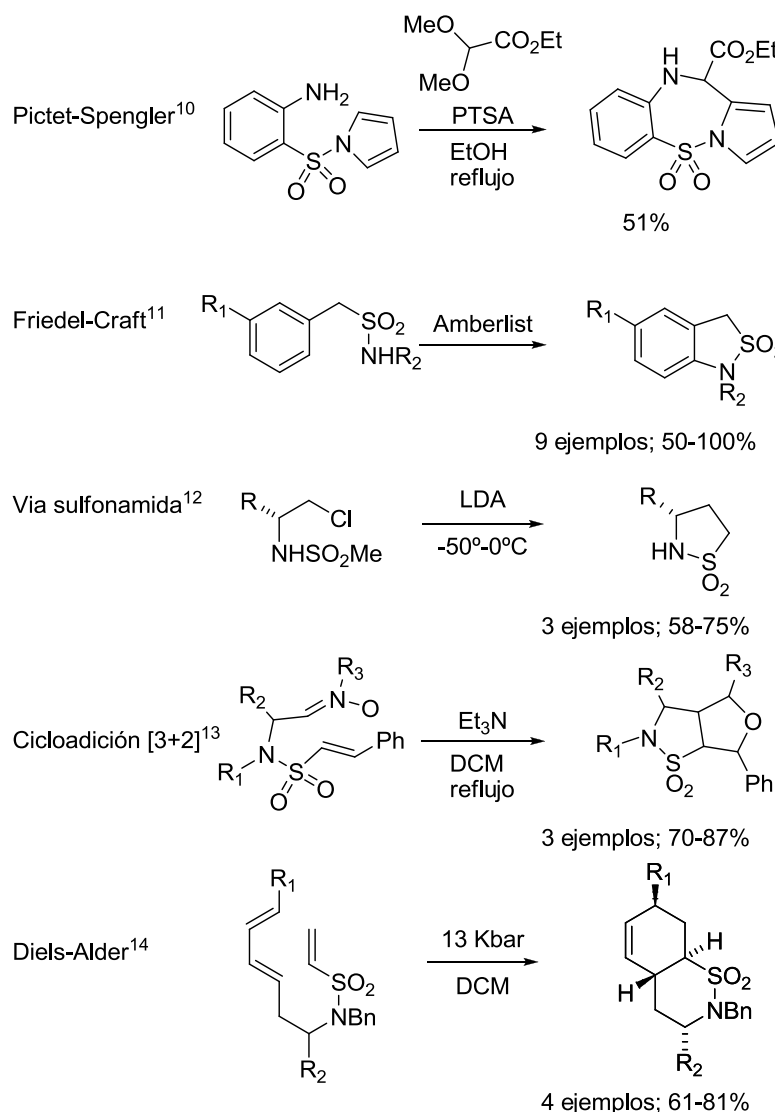
⁸ Para el empleo de la sultama **III** (R=Me) como auxiliar quiral véase: a) Liu, A.; Takeuchi, Y. *Heterocycles*, **2002**, *56*, 693. R = Me; b) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5015. c) Oppolzer, W.; Rodriguez, I.; Starkemann, C.; Walther, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5019. Para el empleo de **III** (R = tBu) véase: d) Ahn, K. H.; Kim, S. K.; Ham, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *39*, 6321. e) Ku, H.-Y.; Jung, J.; Kim, S.-H.; Kim, H. Y.; Ahn, K. H.; Kim, S. -G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 1111.

⁹ Differding, E.; Rüegg, G. M.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1779.

¹⁰ Silvestri, R.; Marfe, G.; Artico, M.; La Regina, G.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Morgante, M.; Di Stefano, C.; Catalano, G.; Filomeni, G.; Abruzzese, E.; Ciriolo, M. R.; Russo, M. A.; Amadori, S.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Sinibaldi Salimei, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5840.

¹¹ Bravo, R. D.; Canepa, A. S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3675.

¹² Lee, J.; Zhong, Y. L.; Reamer, R. A.; Askin, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4175.



Esquema 5.1

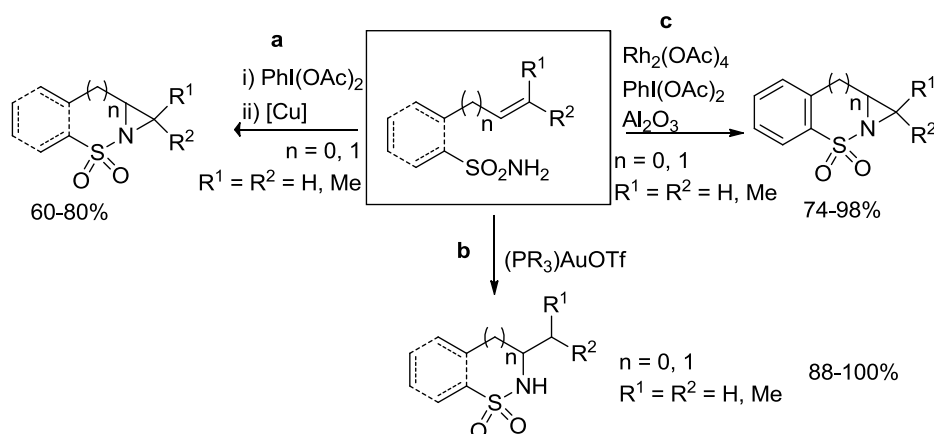
Más recientemente se han desarrollado métodos de síntesis a través de ciclaciones catalizadas por diferentes metales de transición.¹⁵ Así, Dodd y col.^{15a,b} describen la

¹³ Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Bkaithan, M.; Grassi, G.; Piperno, A.; Privitera, T.; Romeo, G. *Tetrahedron* **2001**, 57, 3425.

¹⁴ Plietker, B.; Seng, D.; Frohlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron* **2000**, 56, 873.

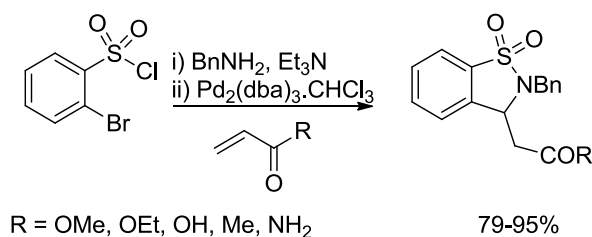
¹⁵ Catálisis con triflatos de Cu(I) y (II): a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, 2, 2327. b) Dauban, P.; Sanier, L.; Aurelie, T.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 7707. Catálisis con complejos de Au(I): c) Liu, X.-Y.; Li, C.-H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 2707. Catálisis con un dímero de Rh (II,II): d) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2002**, 4, 4507. Metátesis: e) Hopkins, M. J.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2008**, 10, 2223.

primera aziridinación intramolecular catalizada por cobre, a través de un intermedio de iminoyodinano que conduce a las correspondientes sultamas con buenos rendimientos, partiendo tanto de sulfonamidas lineales como aromáticas (ruta a, esquema 5.2). En 2006 Che y col.^{15c} describen la primera síntesis de sultamas de cinco y seis miembros, catalizada por complejos Au(I)-fosfina mediante hidroaminación intramolecular tanto de sulfonamidas fusionadas como no fusionadas (ruta b, esquema 5.2). También Che y col.^{15d} describen aziridaciones intramoleculares catalizadas, en este caso por $(\text{Rh}_2(\text{OAc})_4)$ en presencia de $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ y Al_2O_3 , para dar las correspondientes sultamas con buenos rendimientos (ruta c, esquema 5.2).



Esquema 5.2

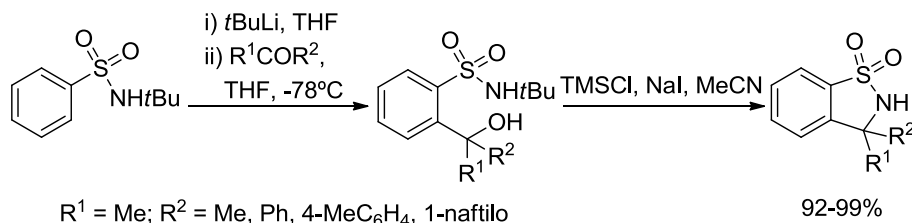
Uno de los métodos más populares para sintetizar sultamas es la ciclación promovida por un medio básico. Centrándonos en la síntesis de benzosultamas, Hanson¹⁶ desarrolla un método de síntesis de ácidos y derivados, sustituidos en posición 2 con un anillo de benzosultama mediante un proceso domino Heck-aza-Michael a partir de la correspondiente sulfonamida (esquema 5.3).



¹⁶ Rolfe, A.; Young, K.; Hanson, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5254.

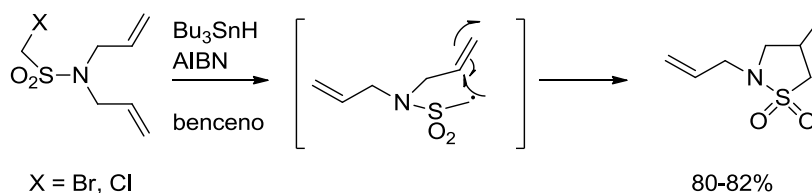
Esquema 5.3

Shibata y col.¹⁷ describen la síntesis de benzosultamas 3,3-disustituidas por ciclación de sulfonamido-carbinos en presencia de TMSCl-NaI. (esquema 5.4).



Esquema 5.4

Las ciclaciones radicalicas por adición a un doble enlace, que constituyen una herramienta poderosa para la construcción de enlaces C-C, también han sido empleadas en la síntesis de sultamas. Paquette y col.¹⁸ describieron la síntesis de sultamas de cinco miembros con buenos rendimientos mediante ciclación radicalica a partir de α -halometilsulfonamidas en presencia de hidruro de tributilestaño y azo-bis-isobutironitrilo (esquema 5.5).



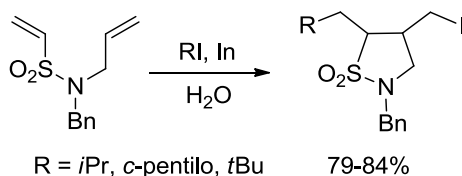
Esquema 5.5

Posteriormente, Naito y col.¹⁹ llevaron a cabo la ciclación radicalica de alil vinyl sulfonamidas, usando indio como iniciador radicalico a través de un proceso de transferencia de un electrón. La reacción supone un proceso tándem de adición radicalica del alquilo a la vinilsulfona, ciclación radicalica y captura por yodo del radical primario generado, obteniéndose así las sultamas de cinco miembros con buenos rendimientos (esquema 5.6).

¹⁷ Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 302.

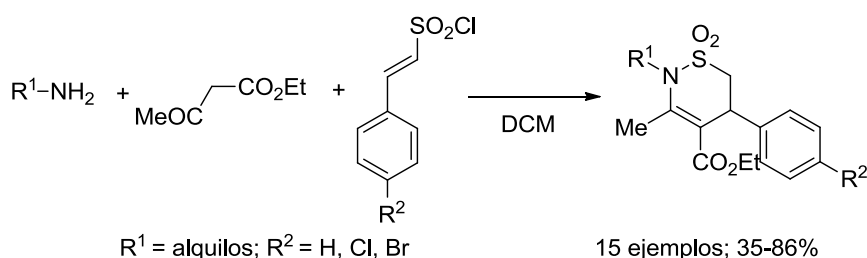
¹⁸ Leit, S. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9225.

¹⁹ Ueda, M.; Miyabe, H.; Nishimura, A.; Miyata, O. M.; Takemoto, Y.; Naito, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3835.



Esquema 5.6

Ultimamente se han desarrollado métodos de síntesis multicomponente de sultamas a partir de la amina libre, el β -cetoéster y el cloruro de sulfonil estireno (esquema 5.7).²⁰



Esquema 5.7

5.1.1.2. Síntesis enantioselectivas de sultamas

Como hemos comentado anteriormente, las sulfonamidas cíclicas pueden encontrarse en numerosos compuestos biológicamente activos y, dado que su estereoquímica puede afectar a sus propiedades, la síntesis asimétrica de estas sulfonamidas cíclicas²¹ ha suscitado un enorme interés en los últimos años.

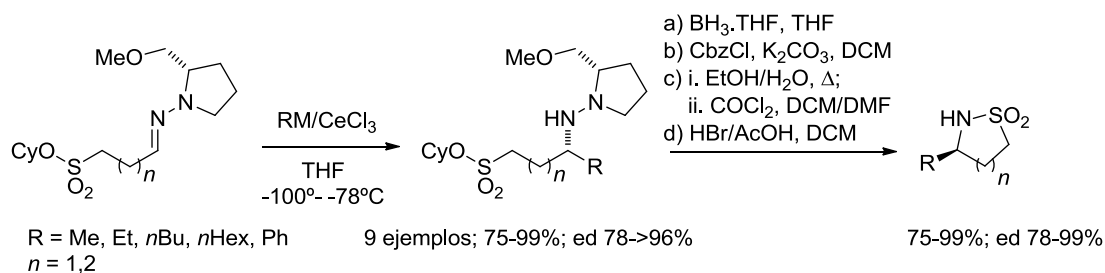
En 2006, Enders y col.²² describen la síntesis enantioselectiva de sultamas no fusionadas de 5 y 6 miembros sustituidas en posición 3, a través de una adición nucleófila diastereoselectiva de organocéricos a SAMP-hidrazonosulfonatos de ciclohexilo. La eliminación del auxiliar quiral con borano.THF, la benciloxicarbonilación de la amina libre, y la conversión del sulfonato de alquilo en el cloruro para llevar a cabo

²⁰ Ghandi, M.; Nazari, S. H.; Bozcheloei, A. H.; Sadeghzadeh, M.; Kia, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 6613.

²¹ Para un review de síntesis de sultamas fusionadas, véase: Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 7749.

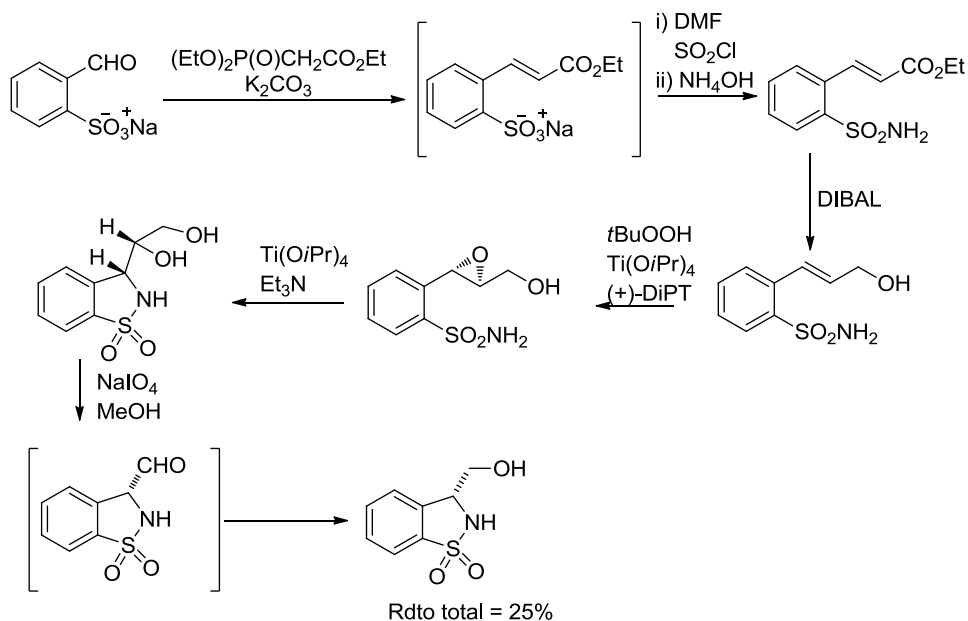
²² Enders, D.; Moll, A.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5, 1271.

la ciclación, da lugar a la correspondiente sultama 3-sustituida con una enantioselectividad de moderada a muy buena (esquema 5.8).



Esquema 5.8

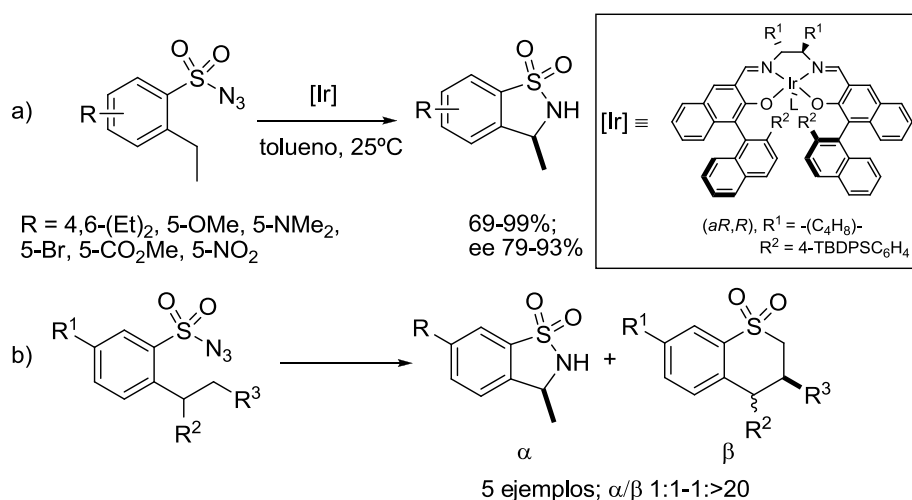
Existen algunos ejemplos de síntesis asimétrica de benzosultamas^{21,8a} sustituidas en posición 3, a partir de derivados de cadena abierta, pero se trata de métodos muy largos y costosos. Así, el que se describe en el esquema 5.9 proporciona un rendimiento total de un 25% tras siete etapas de reacción.⁷



Esquema 5.9

Por otra parte, el empleo de complejos de iridio en la aminación enantioselectiva intramolecular de enlaces C-H de sulfonil azidas permite obtener las correspondientes

sulfonamidas cíclicas.²³ La principal limitación de esta metodología está en la síntesis de las sultamas de cinco miembros, pues solamente las que presentan un resto metilo se obtienen con buenos rendimientos y enantioselectividades (reacción a, esquema 5.10). De hecho, cuando la ciclación se lleva a cabo con sulfonilazidas con restos alquílicos distintos de etilo en posición *orto*, la reacción no transcurre preferentemente por la posición bencílica, sino por la homobencílica, obteniéndose así las correspondientes sultamas de seis miembros como compuestos mayoritarios (reacción b, esquema 5.10).



Esquema 5.10

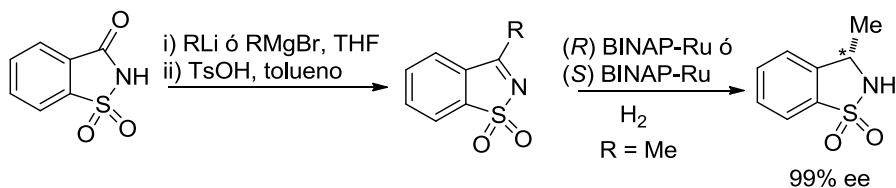
No obstante, la hidrogenación asimétrica de *N*-sulfoniliminas cíclicas en presencia de catalizadores metálicos supone, sin lugar a dudas, el método más utilizado para la síntesis de benzosultamas con un centro estereogénico en posición 3.

Oppolzer describió en 1990 la primera hidrogenación asimétrica de *N*-sulfoniliminas cíclicas en presencia de un catalizador de rutenio, obteniendo enantioselectividades excelentes.²⁴ Tanto en este caso como en otros posteriores, las diferentes *N*-sulfoniliminas cíclicas son sintetizadas por adición del correspondiente organometálico a

²³ Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9884.

²⁴ Oppolzer, W.; Willis, M.; Starkemann, C.; Bernardelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4117.

la sacarina seguido de la eliminación de agua del compuesto hidroxílico formado (esquema 5.11).²⁵



Esquema 5.11

Posteriormente Ahn,^{25b} Baker,²⁶ y Deng²⁷ describen diferentes sistemas catalíticos (IV-VIII) basados en rodio y rutenio para llevar a cabo una transferencia de hidrógeno (usando AcOH como fuente de hidrógeno) asimétrica sobre las sulfonilimas cíclicas, obteniendo en general excelentes rendimientos, y enantioselectividades que van de moderadas a excelentes (solo para el sustituyente *t*Bu) dependiendo del catalizador. Zhan²⁸ y Zhou²⁹ llevan a cabo la hidrogenación catalítica de diferentes sulfonilimas cíclicas con presión de hidrógeno, utilizando sistemas catalíticos de Pd-TangPhos y Pd-SegPhos, que conducen a las sultamas con buenas enantioselectividades (esquema 5.12). Cabe destacar que todas estas hidrogenaciones están limitadas por la preparación de las sulfonilimas cíclicas sustituidas por grupos alquílicos que se emplean como precursores.

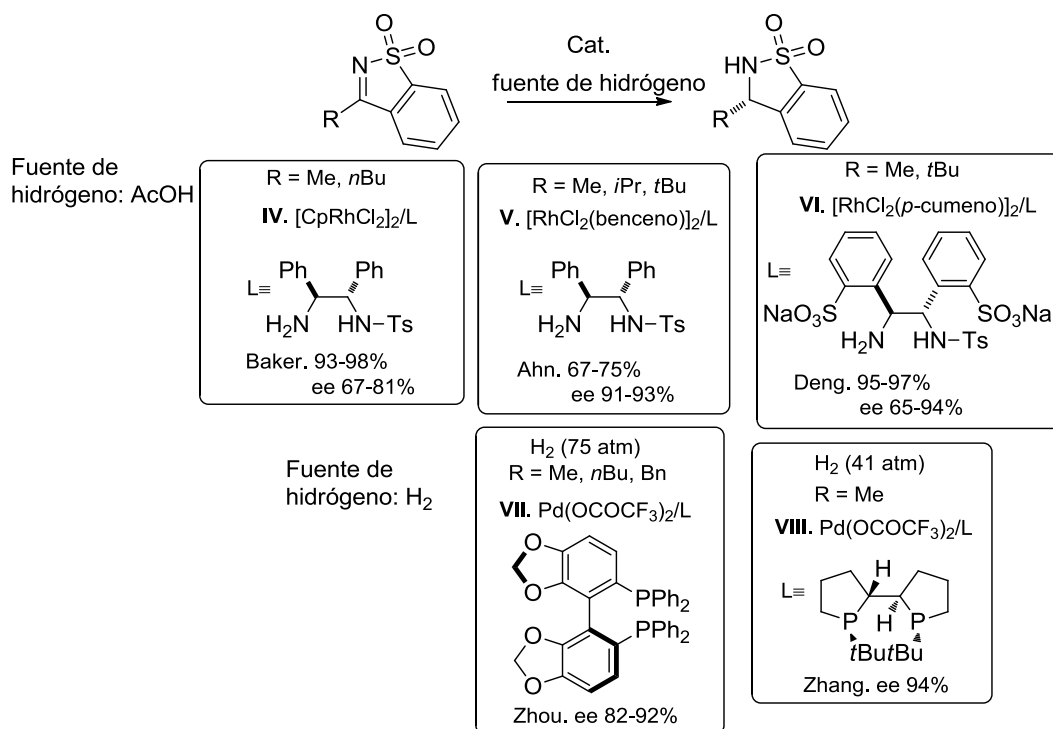
²⁵ a) Oppolzer, W.; Kingma, A. J.; Pillai, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4893. b) Ahn, K. H.; Ham, C.; Kim, S. K.; Cho, C. W. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7047.

²⁶ Mao, J. M.; Baker, D. C. *Org. Lett.* **1999**, 1, 841.

²⁷ a) Chen, Y.-C.; Wu, T.-F.; Deng, J.-G.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5301. b) Liu, P.-N.; Gu, P.-M.; Deng, J.-G.; Tu, Y.-Q.; Ma, Y.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3221. c) Wu, J.-S.; Wang, F.; Ma, Y.-P.; Cui, X.; Cun, L.-F.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Yu, B.-L. *Chem. Commun.* **2006**, 1766.

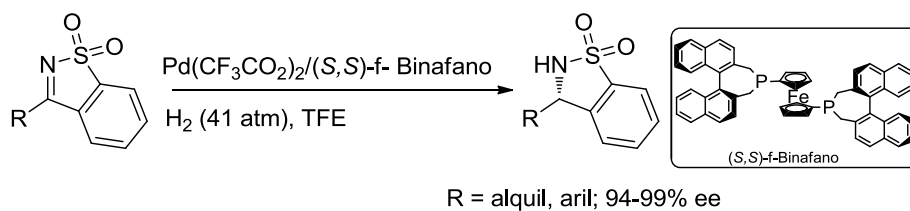
²⁸ Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.-Z.; Deng, J.-G.; Zhang, X.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, 45, 3832.

²⁹ Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 3729.



Esquema 5.12

Zhou y col.³⁰ en 2009, realizan por primera vez un estudio completo de hidrogenación de sulfoniliminas cíclicas con un amplio rango de sustituyentes, incluyendo tanto restos alquílicos como arílicos. Se emplea como catalizador un sistema de Pd/(*S,S*)-f-Binafano³¹ con alta presión de hidrogeno, obteniendo excelentes rendimientos y enantioselectividades (esquema 5.13).

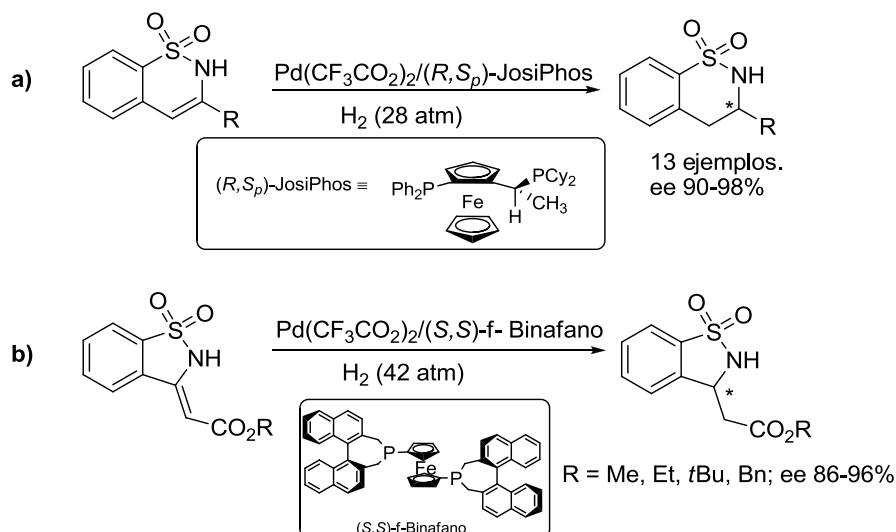


Esquema 5.13

³⁰ Chan-Bin, Y.; Wang, D. W.; Zhou, Y. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5633.

³¹ Xiao, D.; Zhang, X.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.

Con sulfonamidas cíclicas insaturadas como sustratos, Zhou³² describe la utilización de un sistema catalítico de Pd/(*R,S*_p)-JosiPhos para obtener sultamas de seis miembros con elevados excesos enantioméricos (reacción a, esquema 5.14). Un sistema análogo de Pd/(*S,S*)-f-Binafano resulta excelente en las hidrogenaciones de sulfonamidas con doble enlace exocíclico de cinco miembros (reacción b, esquema 5.14).

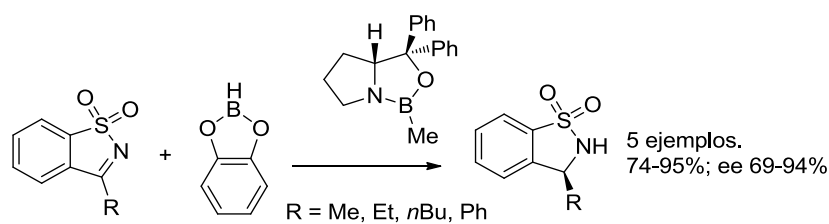


Esquema 5.14

Además de la hidrogenación catalítica, recientemente se ha descrito el empleo de métodos de reducción asimétrica organocatalítica para preparar benzosultamas. Enders y col.³³ llevan a cabo la reducción de Corey-Bakshi-Shibata de sulfoniliminas cíclicas con catecolborano en presencia de oxazaborolidina como catalizador con buenos rendimientos (74-95%) y, excepto para R = Me (ee 94%), con excesos enantioméricos moderados (69-81%) (esquema 5.15). La principal ventaja de estas reducciones es que se producen sin tener que usar hidrógeno a presión.

³² Yu, C. B.; Gao, K; Wang, D. S; Shi, Lei.; Zhou, Y. G. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 5052.

³³ Seppelt, M.; Enders, D. *Synlett*, **2011**, 3, 402.



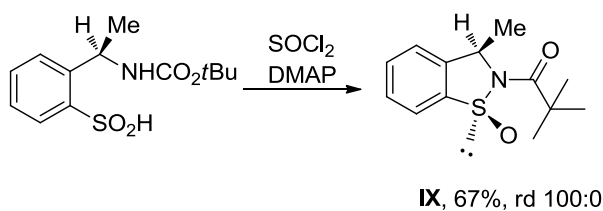
Esquema 5.15

5.1.2. SULFINAMIDAS CÍCLICAS

En el capítulo anterior se ha visto la gran importancia de las sulfinamidas enantioméricamente puras como “building blocks” (piezas estructurales) en la síntesis de aminas y sus derivados³⁴ y el gran interés suscitado en la preparación de estos compuestos.

Como se ha comentado en la introducción de este capítulo, aparecen descritas en la bibliografía numerosas síntesis de sulfonamidas cíclicas enantiopuras, mientras que la preparación de sulfinamidas está mucho menos desarrollada. De hecho, aunque existen algunas aproximaciones a la síntesis racémica de sulfinamidas cíclicas,³⁵ solo las que se indican a continuación permiten la preparación de estos compuestos en forma enantioméricamente pura.

Wills,³⁶ aprovechando la quiralidad del carbono bencílico para inducir asimetría en el azufre, describe la ciclación de un sulfonato amónico para dar la N-acilsulfinamida **IX** con una diastereoselectividad total (esquema 5.16).



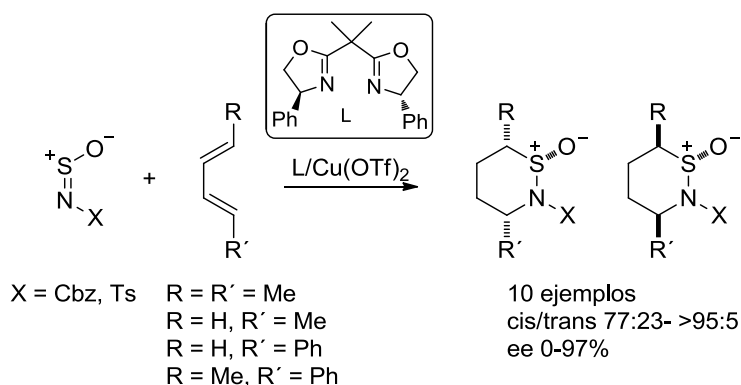
Esquema 5.16

³⁴ a) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003. b) Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D.; Lu, Z. -H.; Han, Z.; Gallou, T. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 93.

³⁵ a) Wagner, B. J.; Doi, J. T.; Musker, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4156. b) Coulomb, J.; Certal, V.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 633.

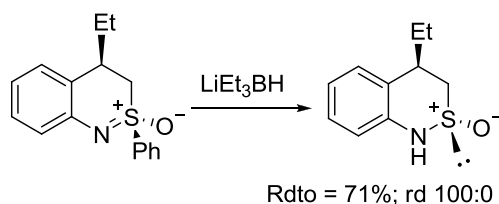
³⁶ Wills, M.; Butlin, R. J.; Linney, I. D.; Gibson, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3383.

Gautun³⁷ prepara sulfinamidas cíclicas quirales utilizando derivados *N*-sulfinilados como filodienos en una reacción de hetero Diels-Alder catalítica asimétrica en presencia del complejo L/Cu(OTf)₂ (esquema 5.17).



Esquema 5.17

También se han sintetizado benzosulfinamidas cíclicas de seis miembros por reducción de 2,1-benzotiacinas con trietilborohidruro de litio. En el proceso, la pérdida del arilo unido al azufre transcurre con retención total de su configuración.³⁸



Esquema 5.18

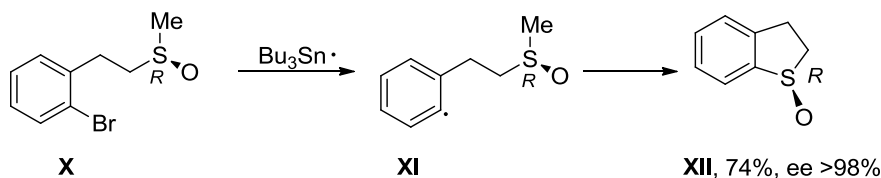
Además de los procedimientos anteriores, se han utilizado métodos de ciclación radicalica para sintetizar benzosulfinamidas cíclicas. Esta vía sintética tiene su origen en los trabajos de Beckwith y col.³⁹ basados en la reacción de sustitución intramolecular homolítica (S_{Hi}) en el átomo de azufre, que transcurre con inversión total de la configuración. Así, el tratamiento del dialquilsulfóxido lineal bromado **X**, de

³⁷ Endeshaw, M. M.; Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5249.

³⁸ Harmata, M.; Zheng, P. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5251.

³⁹ a) Beckwith, A. L. J.; Boate, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 189. b) Ooi, T.; Furuya, M.; Sakai, D.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 2, 343. c) Grainger, R. S.; Tisselli, P.; Steed, J. W.; *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 151. d) Beckwith, A. L. J.; Boate, D. R. *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 4339.

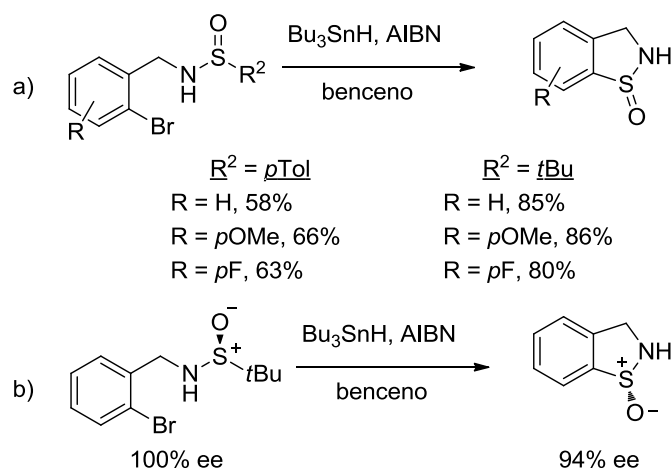
configuración *R*, con AIBN y hidruro de tributilestaño, conduce al correspondiente radical arílico, que por sustitución homolítica del metilo da lugar al sulfóxido cíclico enantiopuro de configuración *R*, lo que implica una inversión de la configuración en el azufre (esquema 5.19). Aplicando esta estrategia de ciclación radicalica sobre sulfonamidas racémicas con diferentes sustituyentes en el azufre, Malacria prepara con éxito las correspondientes benzosulfonamidas cíclicas de cinco miembros.^{35b}



Esquema 5.19

En este trabajo previo se observa que la sustitución homolítica tiene lugar con mejores rendimientos cuando el sustituyente del sulfinilo es un *terc*-butilo en vez de un *p*-tolilo (reacción a, esquema 5.20) debido a las mejores características del primero como grupo saliente (mayor estabilidad del radical *t*-butilo que la del arilo). Es de destacar el bajo rendimiento con el que se producen las ciclaciones radicalicas para dar sulfonamidas de 6 miembros en comparación con las que conducen a los ciclos de 5. Análogamente a lo descrito anteriormente por Beckwith,^{39a} la reacción de la *terc*-butilsulfonamida enantiomericamente pura no sustituida en posición 3 procede también con inversión de la configuración y solo se observa una pequeña racemización en el átomo de azufre (reacción b, esquema 5.20).⁴⁰

⁴⁰ Coulomb, J.; Certal, V.; Larraufie, M. H.; Ollivier, C.; Corbet, J. P.; Mignani, G.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10225.



Esquema 5.20

De todo lo anterior se deduce que son escasos los antecedentes para la preparación de benzosulfinamidas de 5 eslabones, y de los dos procedimientos conocidos, el de Wills, aplicado exclusivamente a carbamatos de aminas ramificadas en posición α con un sustituyente metilo (esquema 5.16), no es muy recomendable porque requiere la utilización de SO_2Cl_2 , de gran toxicidad. En relación con el de Malacria, que implica una sustitución radicalica, sólo se ha descrito un ejemplo de sulfinamidas enantiopuras sin ramificación en posición α al N (y por tanto con un solo centro estereogénico) que se produce con una pequeña, aunque significativa, racemización.

También potencia la aplicabilidad de estas benzosulfinamidas el ser fácilmente transformables por oxidación en las correspondientes benzosultamas ya que, aunque existen múltiples catalizadores metálicos que permiten obtener benzosultamas enantiopuras por hidrogenación del $\text{C}=\text{N}$ de benzosulfoniliminas cíclicas, generalmente es necesario utilizar altas presiones de H_2 , con los problemas que esto conlleva, para que la reacción transcurra con alta enantioselectividad. Por otra parte, los métodos que suponen la activación de $\text{C}-\text{H}$ en posición bencílica de grupos alquilo en *orto* a una sulfonilazida tampoco son una solución, pues en la mayoría de los casos se dan las benzosultamas de 6 eslabones (esquema 5.10). Mejores resultados se obtienen en las reducciones con borano organocatalizadas (esquema 5.15), aunque en general no se consiguen altas enantioselectividades y su aplicación a la síntesis de sultamas funcionalizadas en posición 3 no es obvia.

Teniendo en cuenta lo anteriormente comentado, en este capítulo abordamos la síntesis de sulfinamidas y sulfonamidas cíclicas enantioméricamente puras sustituidas en posición 3, por aplicación de metodologías de ciclación radicalica a algunos de los compuestos sintetizados mediante adición radicalica que se han descrito en el capítulo anterior de esta Tesis Doctoral.

5.2. OBJETIVOS

Aplicar la estrategia de ciclación por sustitución homolítica a *tert*-butilsulfinamidas ramificadas en posición α y sustituidas por un Br en posición *orto* del anillo aromático, como método para la preparación de sulfinamidas cíclicas 3-sustituidas ópticamente puras, que darían acceso a las sultamas 3-sustituidas enantiomericamente puras por oxidación del sulfinilo. Las sufinamidas de partida pueden obtenerse mediante adición radicalica al C=N de las correspondientes *N-tert*-butilsulfinilimas, como se ha indicado en el capítulo anterior, o bien mediante adición del organometálico correspondiente.

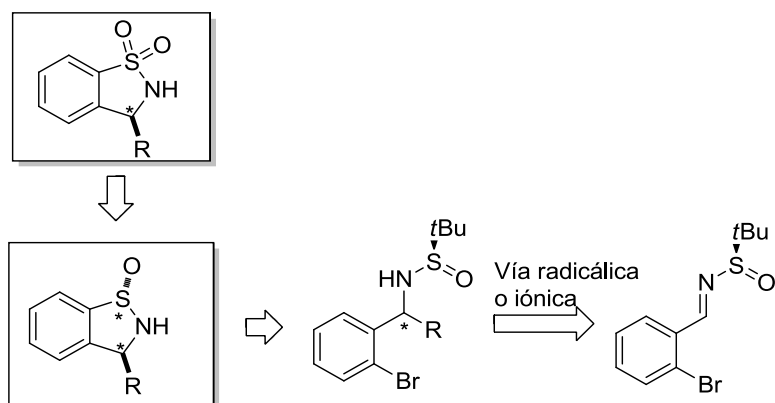
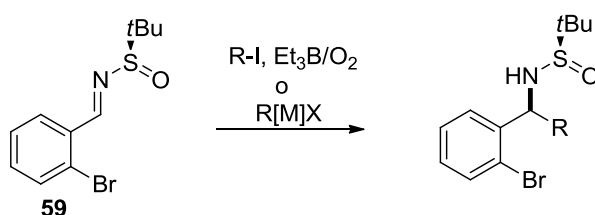


Figura 5.3

5.3. RESULTADOS

A la vista de las publicaciones de Malacria^{35b,40} sobre ciclación radicalica de sulfinamidas α -monosustituidas, decidimos sintetizar distintos tipos de arilsulfinamidas *orto*-bromadas homoquirales ramificadas en posición α (figura 5.3) y evaluar su comportamiento en la ciclación radicalica, con el objetivo de determinar si la presencia de sustituyentes en el carbono nitrogenado se traduce en un mejor comportamiento estereoquímico (la ciclación de las monosustituidas transcurre con una racemización parcial del azufre) y permite la formación de sulfinamidas cíclicas con dos centros quirales.

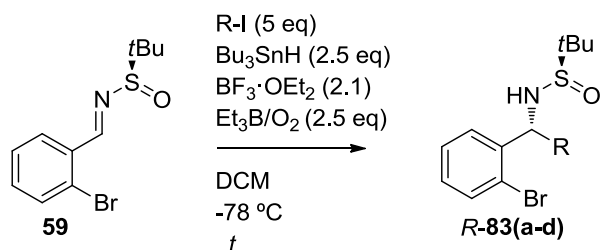
5.3.1. Síntesis de sulfinamidas de partida.



Esquema 5.21

Se procede en primer lugar a la formación de sulfinamidas diferentemente sustituidas en posición α por adición de radicales de distinto tipo a la *orto*-bromo *N*-sulfinilimina **59**, aplicando la metodología de adición radicalica que se ha puesto a punto en esta Tesis Doctoral. Como se puede observar en la Tabla 5.1, la presencia de un bromo en posición *orto* solo aumenta ligeramente los tiempos de reacción, probablemente debido al impedimento estérico que supone un grupo voluminoso en posición *orto*, pero se consiguen muy buenos rendimientos y diastereoselectividades totales en la adición, tanto del radical primario (etilo), como de los secundarios (ciclohexilo e *isopropilo*) y del terciario (*t*-butilo) (tabla 5.1).

Tabla 5.1



| Entrada | R | t (h) | r.d. ^a (%) | Aducto (Rdto %) |
|---------|-------------|-------|--------------------------|--------------------|
| 1 | Et | 4 | >98:2 | R-83b (80) |
| 2 | <i>i</i> Pr | 2 | >98:2 | R-83a (80) |
| 3 | Cy | 2 | >98:2 | R-83c (90) |
| 4 | <i>t</i> Bu | 5 | >98:2 | R-83d (75) |

Las reacciones se llevan a cabo con adiciones sucesivas de Et_3B (1.5 eq)/ O_2 cada hora. ^a Determinado por 1H -RMN.

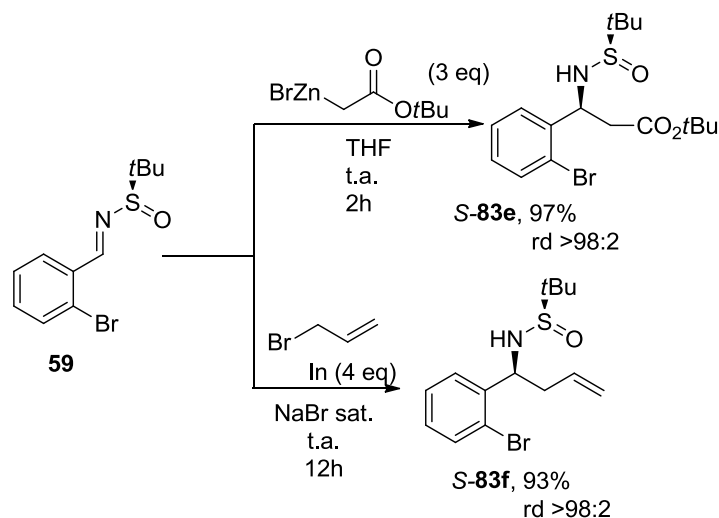
Como el procedimiento de adición radicalica no había resultado eficiente para introducir restos alquílicos funcionalizados (ver capítulo 4, pag 253-254) decidimos sintetizar estas sulfinamidas mediante métodos de adición iónica descritos en la literatura para *N-terc-butilsulfiniliminas*,⁴¹ si bien en la mayoría de los casos, éstos no habían sido aplicados a sulfiniliminas bromadas en posición *orto*. Así, la reacción de Reformatsky de la sulfinilimina bromada **59** con bromoacetato de *terc*-butilo transcurre con total diastereoselectividad y excelente rendimiento, aplicando el procedimiento descrito por Brinner y col.⁴² para la bencilidensulfinilimina (esquema 5.22). Análogamente, la introducción de un grupo alilo en la imina bromada **59**, se lleva a cabo con bromuro de alilo en presencia de indio, como estaba descrito en la bibliografía,⁴³

⁴¹ Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3600.

⁴² Brinner, K.; Doughan, B.; Poon, D. J. *Synlett*, **2009**, *6*, 991.

⁴³ Sun, X. W.; Liu, M.; Xu, M. H.; Liu, G. Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259

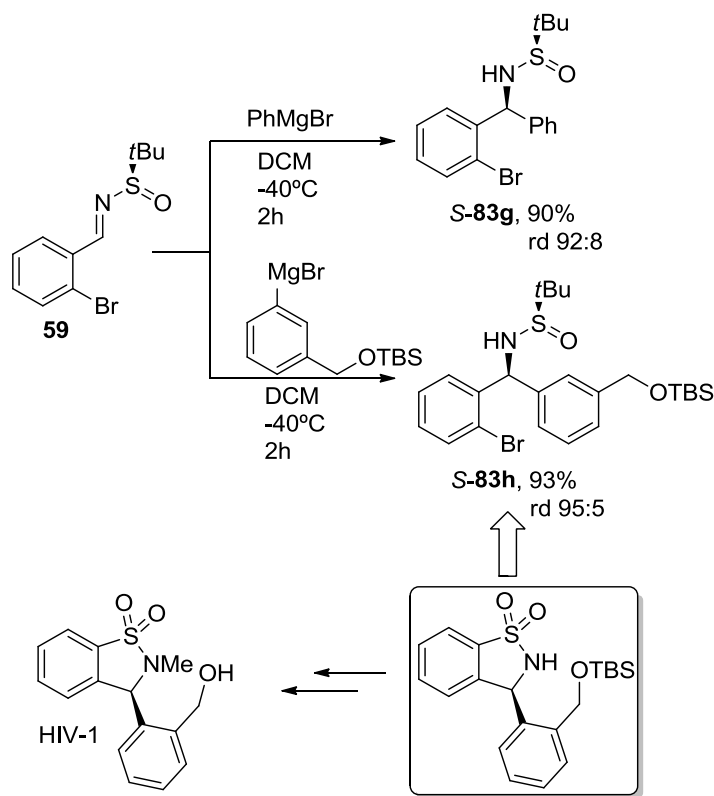
para dar la alilsulfinamida **S-83f** con un rendimiento de 93% y una diastereoselectividad total (esquema 5.22).



Esquema 5.22

También se sintetizaron las sulfinamidas **S-83g** y **S-83h** con dos restos arílicos, uno de ellos sustituido en posición *meta*, por reacción de **59** con magnesianos. Tanto la adición de bromuro de fenil magnesio, que había sido descrita para la *N*-sulfinil bencilidenimina no halogenada en posición *orto*,⁴⁴ como la del magnesiano arílico ramificado en posición *meta*, generado in situ a partir del bromuro de 3-[(*tert*-butildimetilsililo)metil]fenilo, conducen con excelente rendimiento y diastereoselectividad a las correspondientes diarilsulfinamidas (esquema 5.23). La sulfinamida **S-83h**, se preparó con el objetivo de obtener la correspondiente sultama funcionalizada, tras ciclación radicalica y posterior oxidación de la sulfinamida cíclica, que supondría la síntesis formal de la sultama HIV-1.2^{a,5}

⁴⁴ Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8883.



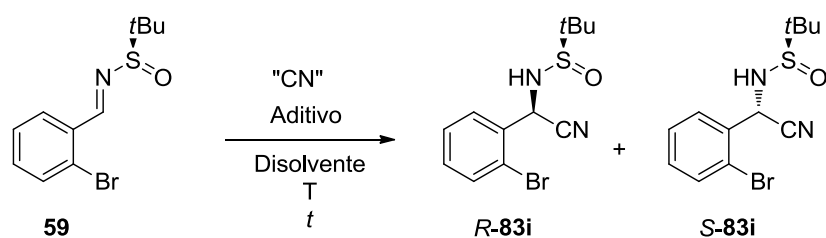
Esquema 5.23

Para introducir un grupo ciano, cuya transformación nos daría también acceso a las sulfonamidas con un grupo amino o un grupo hidroxilo, se ha probado la reacción de Strecker en diferentes condiciones experimentales. Los primeros ensayos se llevaron a cabo en las condiciones descritas para la cianación de *N-p*-tolil sulfiniliminas,⁴⁵ es decir con cianuro de dietilaluminio e isopropanol, obteniéndose la correspondiente cianamida con muy buena diastereoselectividad, aunque no se alcanza en ningún caso conversión total a pesar de alargar el tiempo de reacción, subir la temperatura o aumentar el número equivalentes del reactivo (entradas 1 y 2, tabla 5.2). El ensayo con cianuro de trimetilsililo como fuente de cianuro nucleófilo, en diclorometano como disolvente y en presencia de trifluoruro de boro eterato como ácido de Lewis, no mejora el resultado anterior, pues se mantiene la baja conversión y además la cianación no resulta estereoselectiva (entrada 3, tabla 5.2). Con el mismo reactivo pero en presencia de

⁴⁵ a) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y. J. *Org. Chem.* **1996**, 61, 440. b) Mabic, S.; Cordi, A. A.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8861.

triflato de itrio como ácido de Lewis se recupera la *N*-sulfinilimina de partida inalterada (entrada 4, tabla 5.2), si bien este resultado adverso se debe a problemas de solubilidad del ácido de Lewis en diclorometano, ya que al utilizar como disolvente una mezcla de DCM:THF (9:1) el resultado cambia drásticamente, obteniéndose la α -ciano sulfinamida con un rendimiento del 94% y una excelente diastereoselectividad (entrada 5, tabla 5.2). La utilización de THF como único disolvente conduce a un resultado muy similar en diastereoselectividad pero el rendimiento desciende notablemente (entrada 6, tabla 5.2). Por otra parte, cantidades catalíticas del triflato de itrio, producen también un excelente resultado, ya que aunque la diastereoselectividad desciende ligeramente, el diastereoisómero mayoritario se aísla con un rendimiento del 89%. El último ensayo resultó sorprendente, ya que al utilizar trimetilaluminio como ácido de Lewis se obtuvo como mayoritario el diastereomero de configuración opuesta con una diastereoselectividad 6:94 (entrada 8, tabla 5.2). Por tanto estamos ante un método diastereodivergente de preparación de amino nitrilos, partiendo de la misma configuración en el sulfinilo que actúa como elemento de estereocontrol.

Tabla 5.2



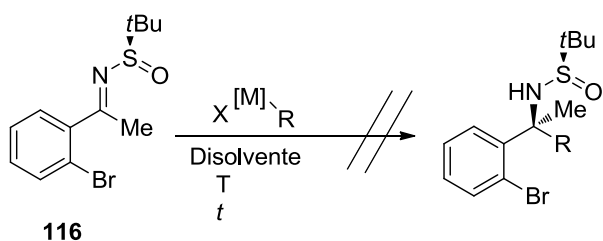
| | Reactivo/Aditivo | Disol. | T(°C) | t (h) | Conv. (%) | R:S (%) ^a | Aducto (Rdto %) |
|---|---|--------|---------|----------|--------------|-------------------------|--------------------|
| 1 | Et ₂ AlCN (1.5 eq)/iPrOH | THF | -78-t.a | 24 | 50 | 92:8 | <i>R</i> -83i (38) |
| 2 | Et ₂ AlCN (3 eq)/iPrOH | THF | -78 | 24 | 60 | 92:8 | <i>R</i> -83i (48) |
| 3 | TMSCN (2 eq) /BF ₃ ·OEt ₂ (1.5 eq) | DCM | -78-t.a | 24 | 60 | 50:50 | - |

| | | | | | | | |
|---|---|------------------|--------------|----|----------------|------|----------------------------|
| 4 | TMSCN (2 eq)/ Y(OTf) ₃ (1.1 eq) | DCM | t.a. | 24 | - ^b | - | - |
| 5 | TMSCN (2 eq)/ Y(OTf) ₃ (1.1 eq) | DCM:THF (9:1) | t.a. | 20 | 100 | 96:4 | <i>R</i> - 83i (94) |
| 6 | TMSCN (2 eq)/ Y(OTf) ₃ (1.1 eq) | THF | t.a. | 20 | 100 | 96:4 | <i>R</i> - 83i (70) |
| 7 | TMSCN (2 eq)/ Y(OTf) ₃ (0.3 eq) | DCM:THF (9:1) | t.a. | 20 | 100 | 92:8 | <i>R</i> - 83i (89) |
| 8 | TMSCN (4 eq) ^c / AlMe ₃ (1.1 eq) | THF | -78- t.a. | 20 | 85 | 6:94 | <i>S</i> - 83i (68) |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Se recupera la imina de partida inalterada. ^c Se adicionan 2 eq de inicio y 2 eq mas tras 2h.

Tras la preparación de las sulfinamidas procedentes de aldiminas, se utilizó la sulfinilcetimina bromada **116** como sustrato de partida para llevar a cabo la adición de diferentes derivados organometálicos, con el fin preparar sulfinamidas trisustituidas en posición α, que mediante el proceso de ciclación radicalica darían acceso a sulfinamidas cíclicas con un carbono cuaternario homoquiral. Desafortunadamente, en las condiciones descritas en la literatura para otras cetiminas, con bromuro de etil magnesio en presencia de trimetil aluminio como ácido de Lewis, la sulfinilcetimina **116** no reacciona, a pesar de alargar el tiempo de reacción y dejar subir la temperatura hasta 0°C (entradas 1 y 2, tabla 5.3). Tampoco se logró introducir un resto arílico con bromuro de fenilmagnesio, aunque se llevaron a cabo ensayos tanto en presencia, como en ausencia de trimetilaluminio, aumentando el número de equivalentes del magnesiano, aumentando los tiempos y las temperaturas de reacción, pero de nuevo el sustrato de partida se recupera inalterado (entradas 3-5, tabla 5.3). Esperando una mayor reactividad, se realizaron ensayos en presencia de trimetil aluminio, con los derivados litiados de fenilo y *n*-butilo, pero tras 16 y 4 horas respectivamente, la imina permanece inalterada. Tampoco se obtiene un resultado positivo adicionando bromoacetato de *terc*butilo como reactivo Reformatsky, ni tan siquiera cuando se aumenta el número de equivalentes del reactivo organozíncico, los tiempos de reacción o la temperatura, ya

que para todos los casos se recupera la imina inalterada (entradas 8-10, tabla 5.3). Igualmente, la incorporación al medio de reacción de trimetilaluminio o *tristriflato* de itrio como ácidos de Lewis, no produce un aumento de reactividad, obteniéndose el sustrato de partida inalterado (entradas 11-12, tabla 5.3). A la vista de estos resultados, probablemente debidos a la presencia del bromo en posición *orto*, que hace que por impedimento estérico el doble enlace C=N quede inaccesible al ataque por el organometálico, se desestima la formación de sulfonamidas α -trisustituídas.

 Tabla 5.3^a


| Entr. | R | MX | Aditivo | Disolv. | T (°C) | t (h) |
|-------|--|------|-------------------|---------|------------|-------|
| 1 | Et (2 eq) | MgBr | AlMe ₃ | tolueno | -78 - -40 | 6 |
| 2 | Et (2 eq) ^b | MgBr | AlMe ₃ | tolueno | -40 - 0 | 16 |
| 3 | Ph (2 eq) | MgBr | - | DCM | -40 | 24 |
| 4 | Ph (2 eq) | MgBr | AlMe ₃ | tolueno | -78 | 6 |
| 5 | Ph (2 eq) ^b | MgBr | AlMe ₃ | tolueno | -78 - t.a. | 24 |
| 6 | Ph (2 eq) | Li | AlMe ₃ | tolueno | -78 | 16 |
| 7 | Bu (2 eq) | Li | AlMe ₃ | tolueno | -78 | 4 |
| 8 | CH ₂ CO ₂ tBu (2.5 eq) | ZnBr | - | THF | t.a. | 16 |
| 9 | CH ₂ CO ₂ tBu (10 eq) | ZnBr | - | THF | t.a. | 16 |
| 10 | CH ₂ CO ₂ tBu (4 eq) | ZnBr | - | THF | reflujo | 8 |

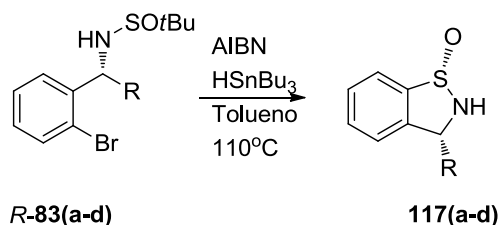
| | | | | | | |
|----|--|------|---------------------|-----|------|----|
| 11 | CH ₂ CO ₂ tBu (4 eq) | ZnBr | AlMe ₃ | THF | -40 | 3 |
| 12 | CH ₂ CO ₂ tBu (5 eq) | ZnBr | Y(OTf) ₃ | THF | t.a. | 16 |

^a La imina de partida se recupera inalterada en todos los casos. ^b Se adicionan en total 6 eq de magnesiano.

5.3.2. Reacciones de ciclación radicalica.

Una vez sintetizadas las sulfinamidas alquílicas α -disustituidas homoquirales debidamente funcionalizadas, procedimos a evaluarlas como sustratos de ciclación radicalica con el fin de acceder a las correspondientes sulfinamidas cíclicas homoquirales en el carbono 3. Se utilizaron en principio las condiciones estándar descritas en la literatura para sulfonamidas α -monosustituidas,^{35b,40} que implican el empleo de AIBN como iniciador radicalico e hidruro de tributil estaño como propagador de cadena. Su aplicación sobre la sulfinamida de isopropilo da lugar diastereoselectivamente al producto de sustitución homolítica sobre el azufre sulfinílico, con un excelente rendimiento. Lo mismo ocurre con las sulfinamidas sustituidas con otros restos alquílicos (etilo, ciclohexilo y *terc*-butilo), lo que descarta una posible racemización en el átomo de azufre durante la ciclación, y dado que ésta se producía sobre las sulfinamidas no sustituidas,⁴⁰ su inhibición parece ir asociada a la sustitución en posición α .

Tabla 5.4

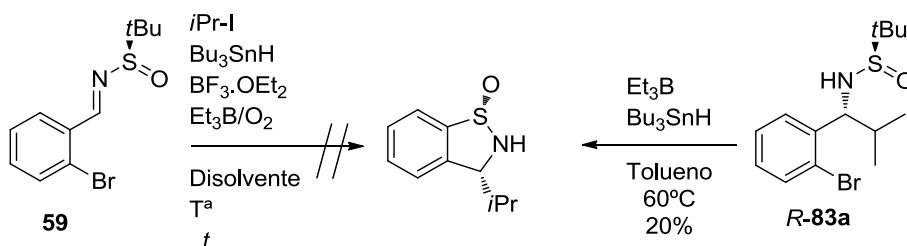


| Entr. | R | rd ^a | Rdto (%) |
|-------|-------------|-----------------|--------------------|
| 1 | <i>i</i> Pr | >98:2 | 96 (117a) |
| 2 | Et | >98:2 | 78 (117b) |

| | | | |
|---|-------------|-------|--------------------|
| 3 | Cy | >98:2 | 76 (117c) |
| 4 | <i>t</i> Bu | >98:2 | 74 (117d) |

^a Determinado por ¹H-RMN.

Con intención de hacer sintéticamente más atractiva esta metodología de ciclación, y dado que la síntesis de las sulfonamidas de partida, presentadas en la tabla 5.4, tiene lugar también por vía radicalica, nos planteamos la posibilidad de realizar ambos procesos, es decir, adición más ciclación radicalica, en un solo paso de reacción, lo que implicaba utilizar el Et₃B (iniciador de la etapa de adición a la imina) también como iniciador del proceso de ciclación radicalica, es decir en la generación del radical arilo. Para ello se realizó la adición radicalica en las condiciones habituales, es decir a -78°C en diclorometano, y completada ésta, se añadió más trietilboro e hidruro de tributil estaño para que se produjera la ciclación. Desgraciadamente, y a pesar de las numerosas modificaciones realizadas en cuanto a disolvente, temperatura, modo de adición etc., en ningún caso se pudo llegar al aducto cíclico deseado obteniéndose, en general, sólo el producto intermedio de adición de *isopropilo*, *R*-**83a**. Esto sugiere que el Et₃B no es un iniciador adecuado para la reacción de ciclación lo que se pudo comprobar en un ensayo de ciclación con la sulfonamida bromada *R*-**83a**, que condujo al compuesto cíclico con muy bajo rendimiento (20%). Concluimos pues, que las condiciones “one pot” no son las adecuadas, posiblemente porque el Et₃B no resulta eficaz como iniciador para generar el radical arílico (esquema 5.24). Este resultado concuerda con lo descrito en la bibliografía, ya que normalmente para generar radicales arílicos a partir de un bromuro de arilo es necesario utilizar AIBN y temperaturas elevadas.⁴⁶

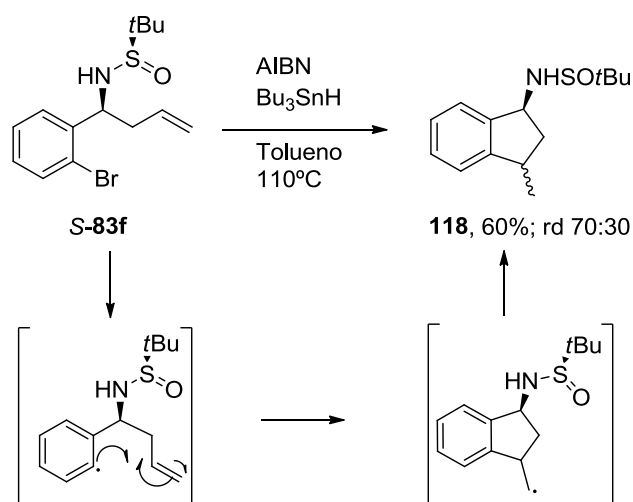


Esquema 5.24

⁴⁶ Para una revisión, véase: Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2747.

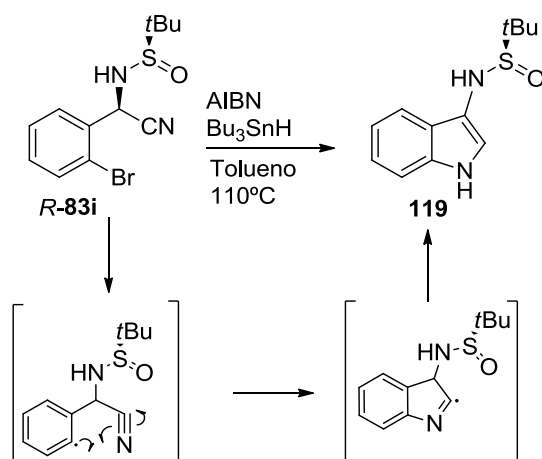
5.3.3. Ciclación de sulfinamidas funcionalizadas

Una vez determinadas las condiciones óptimas de ciclación para las bromoarilsulfinamidas con restos alquilo (AIBN e hidruro de tributilestaño), las sulfinamidas funcionalizadas se sometieron a las mismas condiciones de reacción para conseguir la ciclación. Los primeros intentos se realizaron con el aducto de alilo **S-83f**, pero en este caso, no se da la sustitución homolítica en el grupo sulfinilo por el radical arilo generado, sino una ciclación 5-*exo-trig* sobre el doble enlace, formándose el metilciclopentano correspondiente, con una baja estereoselectividad en el nuevo centro estereogénico creado.



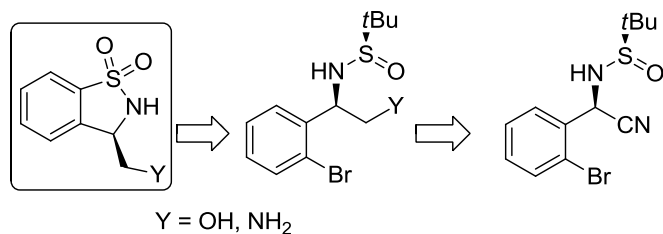
Esquema 5.25

La aplicación de la metodología de ciclación radicalica al aducto de la Strecker (**R-83i**) tampoco conduce a la sulfinamida deseada, sino que en el crudo de reacción se detecta el sulfinamido indol **119**, probablemente como resultado de la ciclación 5-*endo-dig* del radical arilo sobre el triple enlace C-N (esquema 5.26).



Esquema 5.26

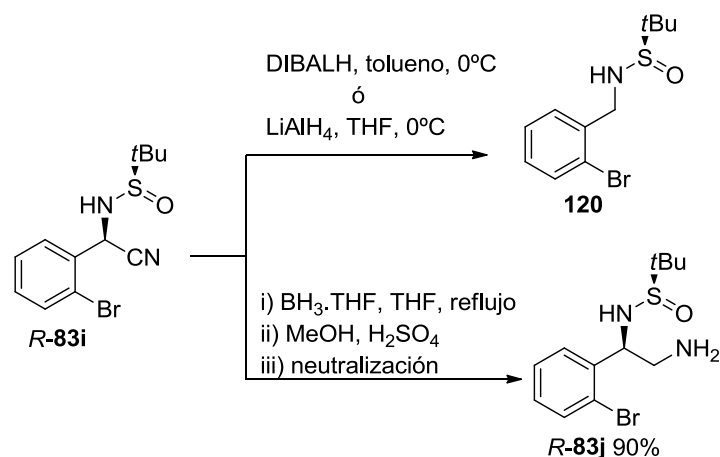
Este comportamiento nos llevó a realizar la transformación del grupo ciano antes de efectuar la ciclación para poder obtener la sulfonamida con un grupo hidroximetilo (hidrólisis-reducción) ó aminometilo (hidrogenación). La ciclación de estos derivados daría acceso a las correspondientes benzosulfonamidas y sulfonamidas cíclicas cuya síntesis no ha sido descrita, como es el caso del derivado con el resto de aminometilo (esquema 5.27, Y= NH₂), o se han preparado empleando una secuencia de reacciones complicada y larga.⁷ Este estudio, además de proporcionar sulfonamidas inaccesibles por hidrogenación catalítica, permitiría ampliar el número de grupos funcionales compatibles con las condiciones de ciclación radicalica.



Esquema 5.27

Para conseguir la sulfonamida portadora de un grupo hidroximetilo en posición 3 se ensayaron procedimientos de reducción del grupo nitrilo con DIBALH o LiAlH₄ descritos

en la bibliografía,⁴⁷ pero resultaron infructuosos. El medio básico de la reacción hace que se produzca una retro-Strecker que regenera la imina que en el medio reductor conduce a la bromosulfinamida **120** (esquema 5.28). Afortunadamente, la hidrogenación del triple enlace C-N de la sulfinamida *R*-**83i** se llevó a cabo con éxito en presencia de $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$,⁴⁸ seguida de tratamiento con H_2SO_4 concentrado, pero en estas condiciones no se obtuvo la sulfinamida portadora del grupo hidroximetilo, sino el derivado aminometilado *R*-**83j**, que se aísla con un rendimiento del 90%, sin aparente deterioro de su pureza enantiomérica, tras neutralización de la amina libre (esquema 5.28).

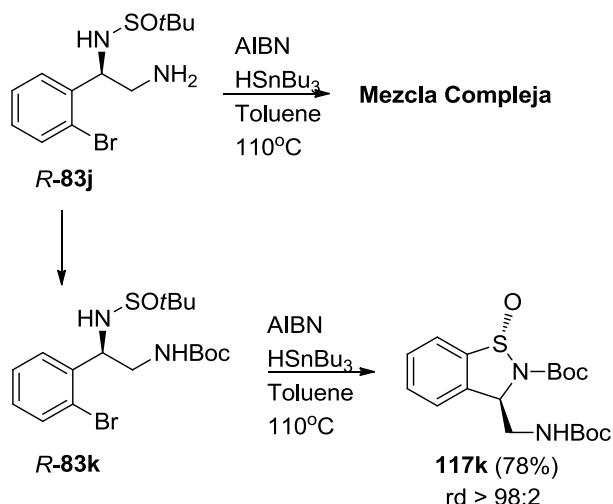


Esquema 5.28

Procedimos a la ciclación de *R*-**83j** en las condiciones habituales, pero solo se obtuvo una mezcla compleja de reacción (esquema 5.29). Afortunadamente, la protección del NH_2 libre como N-BOC determinó la formación de *R*-**83k**, que da limpiamente la ciclación a la sulfinamina cíclica enantioméricamente pura con un rendimiento del 78%.

⁴⁷ Reducciones con DIBALH: a) Marvin, C. C.; Voight, E. A.; Suh, J. M.; Paradise, C. L.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8452. b) Yang, H.; Carter, R. G. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4854. c) Jimenez-Núñez, E.; Raducan, M.; Lauterbach, T.; Molawi, K.; Solorio, C. R.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6152. Reducciones con LiAlH_4 : a) Sureshbabu, V. V.; Naik, S. A.; Hemantha, H. P.; Narendra, N.; Das, U.; Guru Row, T. N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5260. b) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Mills, M.; Ratcliffe, P. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4141.

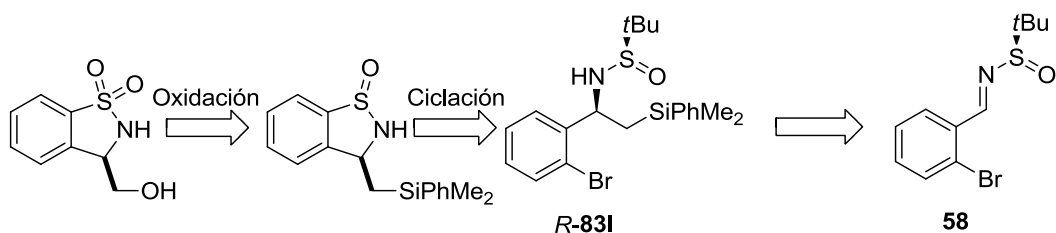
⁴⁸ Jarboe, S. G.; Terrazas, M. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9627.



Esquema 5.29

Dadas las dificultades para la formación del derivado hidroximetilado por reducción de ciano aducto **R-83i**, se llevaron a cabo ensayos para formarlo por adición del derivado organomagnésico⁴⁹ u organozíncico⁵⁰ del pivalato de yodometilo. Estos ensayos tampoco resultaron satisfactorios ya que, a pesar de las numerosas condiciones probadas, no se consiguió el producto de adición deseado recuperándose en todos los casos la imina de partida inalterada.

Una posibilidad indirecta de conseguir la sulfonamida cíclica con el hidroximetilo en posición 3 se ilustra en el esquema retrosintético 5.30. Se trata de preparar la benzosulfonamida **S-83l** con un sustituyente dimetilfenilsililmétilo, para utilizarla como sustrato de la ciclación radicalica. El producto resultante podría transformarse en el compuesto de interés mediante una oxidación de Tamao.⁵¹



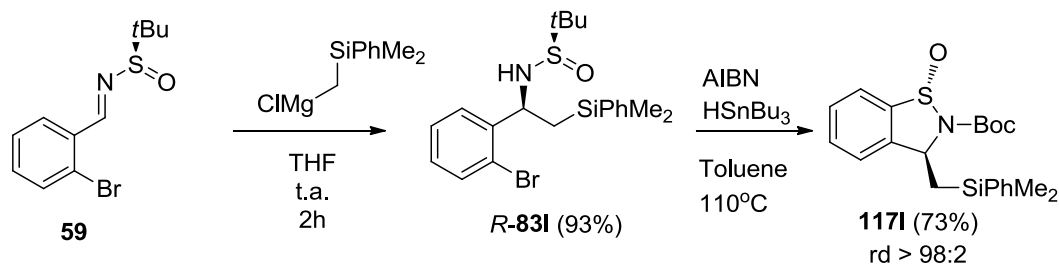
⁴⁹ Avolio, S.; Malan, C.; Marek, I.; Knochel, P.; *Synlett*, **1999**, 11, 1820.

⁵⁰ a) Knochel, P.; Chou, T. S.; Chen, H. G.; Chang, M. P. Y.; Rozema, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 54, 5202. b) Knochel, P.; Chou, T. S.; Jubert, C.; Rajagopal, D. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 588.

⁵¹ Ko, C. H.; Jung, D. Y.; Kim, M. K.; Kim, Y. H. *Synlett*, **2005**, 2, 304.

Esquema 5.30

Aplicando la secuencia anterior, el compuesto **R-83I** se obtuvo con excelente rendimiento y total diastereoselectividad por adición del magnesiano correspondiente a la imina bromada **59**. La formación de la sulfinamida **R-117I** tuvo lugar satisfactoriamente empleando las condiciones habituales de ciclación radicalica (Esquema 5.31). Finalmente, la oxidación de Tamao se llevó a cabo con éxito en una etapa posterior (ver más adelante).



Esquema 5.31

La ciclación radicalica del resto de las sulfinamidas funcionalizadas previamente sintetizadas (**S-83e,g,h**), transcurre con buenos rendimientos en las condiciones optimizadas, obteniéndose en todos los casos un solo diastereoisómero de la correspondiente benzosulfinamida (tabla 5.5). Cabe destacar que en estas ciclaciones el hidruro de tributil estaño puede ser sustituido por el tris(trimetilsilil)silano (TTMSS), medioambientalmente más benigno, con solo una ligera pérdida de rendimiento (entrada 3, tabla 5.5).

Tabla 5.5

Reaction scheme showing the cyclization of **S-83(e, g, h)** to **117(e, g, h)** using AIBN, HSnBu_3 , and Toluene at 110°C .

| Entrada | R | rd ^a | Rdto (%) |
|---------|---|-----------------|----------|
| | | | |

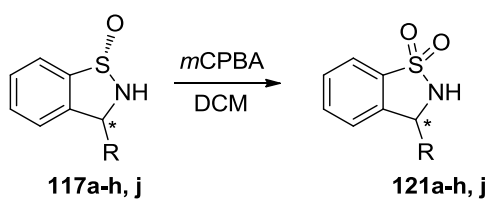
| | | | |
|---|--|-------|--------------------|
| 1 | CH ₂ CO ₂ tBu (S-83e) | >98:2 | 66 (117e) |
| 2 | Ph (S-83g) | >98:2 | 76 (117g) |
| 3 | Ph (S-83g) ^b | >98:2 | 70 (117g) |
| 4 | 3-TBSOCH ₂ C ₆ H ₄ (S-83h) | >98:2 | 86 (117h) |

^a Determinado por ¹H-RMN. ^b Se lleva a cabo en presencia de TTMSS.

5.3.4. Oxidación del sulfinilo. Síntesis de sulfonamidas cíclicas.

Una vez sintetizadas, las sulfinamidas cíclicas homoquirales sustituidas en posición 3 se transforman, con excelentes rendimientos, en las correspondientes benzosultamas mediante una simple oxidación con *m*-CPBA (Tabla 5.6).

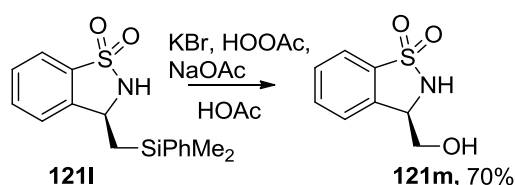
Tabla 5.6



| Entrada | R | Rdto ^a (%) |
|---------|---|-----------------------|
| 1 | Et (117b) | 98 (121b) |
| 2 | <i>i</i> Pr (117a) | 96 (121a) |
| 3 | Cy (117c) | 98 (121c) |
| 4 | <i>t</i> Bu (117d) | 97 (121d) |
| 5 | CH ₂ CO ₂ tBu (117e) | 90 (121e) |
| 6 | Ph (117g) | 90 (121g) |

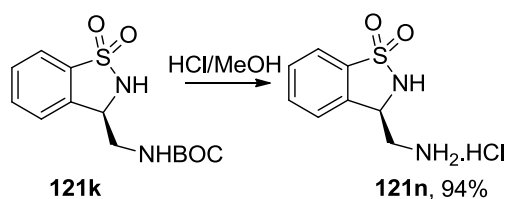
| | | |
|---|---|--------------------|
| 7 | 3-TBSOCH ₂ C ₆ H ₄ (117h) | 91 (121h) |
| 8 | CH ₂ NHBOC (117K) | 99 (121K) |
| 9 | CH ₂ SiPhMe ₂ (117I) | 92 (121I) |

A partir de la benzosulfonamida **121I** se puede obtener la benzosultama **121m** mediante oxidación de Tamao del resto sililado⁵¹ en presencia de ácido peroxiacético (esquema 5.30). La síntesis de este compuesto ya había sido descrita en la literatura, pero mediante un procedimiento muy complicado y largo.⁷



Esquema 5.30

Por otra parte, para preparar el derivado que presenta el grupo amino libre se llevó a cabo la desprotección de la sulfonamida **121k** en presencia de HCl /metanol, obteniéndose **121n** con un rendimiento excelente (esquema 5.31).

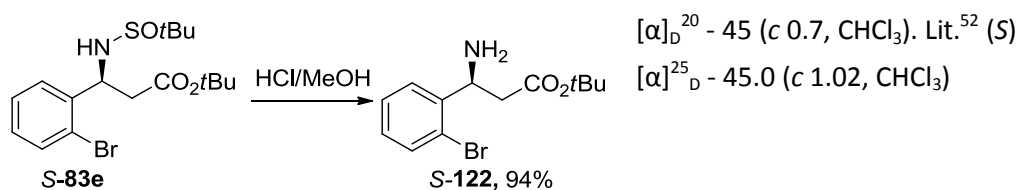


Esquema 5.31

5.3.5. Asignación configuracional y propuesta mecanística.

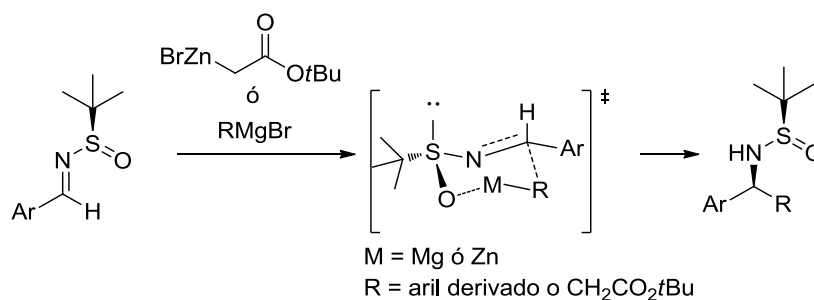
La configuración del centro en posición α a las sulfinamidas acíclicas, obtenidas mediante adición radicalica a las correspondientes iminas (**83a-83d**), se determinó como *R* en el capítulo anterior (pags. 270).

La asignación configuracional de la sulfinamida **S-83e** se lleva a cabo por correlación química, comparando el poder rotatorio de la amina libre obtenida por N-desulfinilación con la del producto auténtico descrito en la literatura (esquema 5.32).



Esquema 5.32

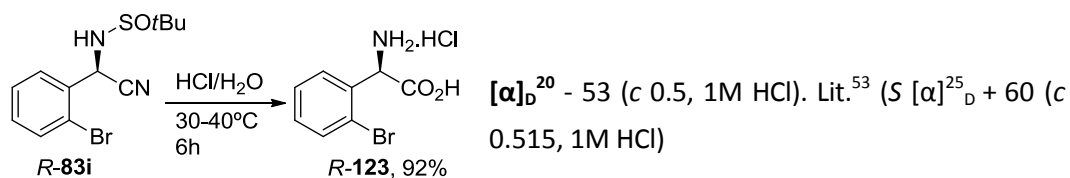
Esta asignación concuerda con la basada en el mecanismo descrito en la literatura para la adición, tanto de organometálicos como de reactivos de Reformatsky, a las (*R*)-*N*-*tert*-butilsulfinil ariliminas, que se produce por la cara *pro*-S del enlace C=N de la imina a través de un estado de transición cíclico de seis miembros (esquema 5.33).⁴¹



Esquema 5.33

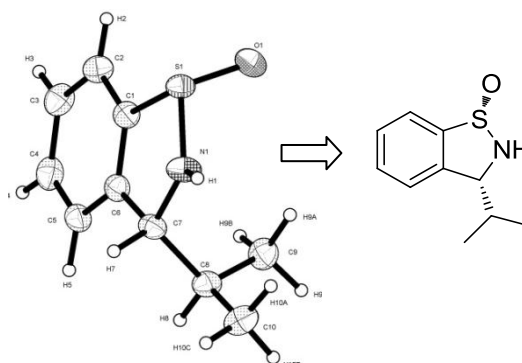
La configuración de la sulfinamida **R-83i** obtenida por reacción de Strecker, se determina por correlación química con el α -aminoácido resultante de su tratamiento con una disolución al 15% de clorhídrico acuoso.

⁵² Bull, S. D.; Davies, S. G.; Delgado-Ballester, S.; Kelly, P. M.; Kotchie, L. J.; Gianotti, M.; Laderas, M.; Smith, A. D. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, **2001**, 3112.



Esquema 5.34

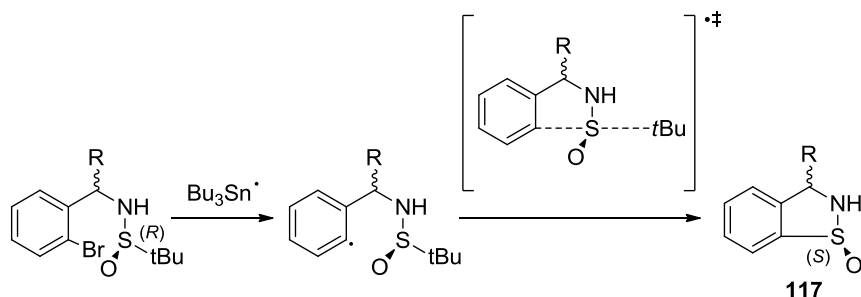
La configuración absoluta de las sulfonamidas cíclicas **117**, (*S*, *R*) se pudo asignar de manera inequívoca por difracción de rayos X en el caso de **117a**, obtenida como único diastereoisómeros en la ciclación de la sulfonamida **R-83a** con AIBN/ Bu_3SnH (figura 5.4). Asumiendo un curso estereoquímico similar para todas las reacciones de ciclación radicalica, se puede establecer que la configuración absoluta del azufre del sulfinilo es *S* para toda la serie de benzosulfonamidas cíclicas **117** permaneciendo inalterada la configuración del carbono estereogénico (posición 3) respecto al de la correspondiente sulfonamida acíclica de partida **83** (tablas 5.4 y 5.5)

Figura 5.4. Representación ORTEP del aducto **117a**

Este resultado indica, de forma inequívoca, que la sustitución homolítica intramolecular (S_{Hi}) que produce la ciclación, transcurre con inversión total en la configuración del átomo de azufre del sulfóxido. Esto implicaría un ataque del radical arílico generado por la cara posterior del átomo de azufre (interacción del orbital SOMO- σ del radical arílico con el orbital $\text{S}-\text{C}(\text{CH}_3)_2 \sigma^*$, que procede a través de un estado de transición en el que los grupos entrante y saliente (*t*Bu) adoptan una geometría cercana

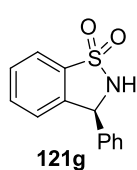
⁵³ Pérez-Fuertes, Y.; Taylor, J. E.; Tickell, D. A.; Mahon, M. F.; Bull, S. D.; James, T.D. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6038.

a la lineal.⁵⁴ La inversión total en la configuración podría explicarse como el resultado de una pseudorotación muy lenta en el átomo de azufre con respecto a una expulsión muy rápida del grupo saliente (esquema 5.35).



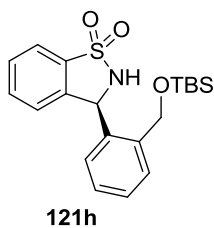
Esquema 5.35

Asumiendo un curso estereoquímico similar para todas las adiciones, la configuración del carbono en posición 3, tanto de las benzosulfinamidas cíclicas obtenidas por ciclación del aducto del correspondiente organomagnésico, como las de las correspondientes sultamas, se llevó a cabo mediante comparación de los poderes rotatorios de dos de ellas (**121g** y **121h**) con los de muestras auténticas descritas en la literatura (figura 5.5).



$[\alpha]_D^{20} + 89$ (c 1.8, CHCl₃).

Lit.^{25b} (S) $[\alpha]_D^{25} + 93.6$ (c 1.0, CHCl₃, 98%)



$[\alpha]_D^{20} + 62$ (c 0.55, CHCl₃).

Lit.²⁹ (S) $[\alpha]_D^{25} + 61.4$ (c 1.4, CHCl₃, 98%)

Figura 5.5

⁵⁴ Kyne, S. H.; Aitken, H. M.; Schiesser, C. H.; Lacote, E.; Malacria, M.; Ollivier, C.; Fensterbank. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 3331.

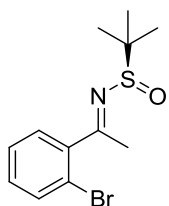
En este capítulo se ha llevado a cabo una síntesis efectiva de benzosulfinamidas y benzosulfonamidas cíclicas de cinco miembros enantioméricamente puras sustituidas en posición 3, mediante sustitución homolítica intramolecular en el azufre sulfinílico. El sistema de ciclación se ha demostrado compatible con diferentes tipos de sustitución en la posición α de la sulfinamida abierta de partida (alquilos, arilos, CO_2tBu , NHBOC , SiPhMe_2) alcanzando excelentes rendimientos (hasta 96%) y una estereoselectividad total. Además, se ha demostrado inequívocamente que se produce una inversión total de la configuración en el átomo de azufre sobre el que se realiza la sustitución homolítica. Es de destacar el que la quiralidad del carbono en α al nitrógeno no se vea afectada por la ciclación radicalica.

5.4. PARTE EXPERIMENTAL

5.4.1. SINTESIS DE LOS SUSTRATOS DE PARTIDA

La (*S,E*)-*N*-(2-bromobenciliden)-2-metilpropano-2-sulfinamida **59** que ha servido como producto de partida para la preparación de todas las sulfinamidas **83**, ha sido descrita en el capítulo anterior (epígrafe 4.4.1., pag. 277).

(*R,E*) y (*R,Z*)-*N*-[1-(2-Bromofenil)etiliden]-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁵⁵ (**116**)



Sobre una disolución de la (*R*)-2-metil-2-propanosulfinamida (1.25 mmol) (indicada en cada caso) en DCM anhidro (5 ml) se adiciona la 2-bromoacetofenona (1.4 mmol) y seguidamente se adiciona Ti(OEt)₄ (5 mmol) siguiendo el método descrito en la bibliografía.⁵⁵ La disolución se calienta a reflujo durante 16h. La reacción se sigue por TLC, llevando a cabo dos adiciones intermedias de Ti(OEt)₄ (5 mmol) cada 10 h hasta la desaparición de la imina de partida (48h de reacción). Transcurrido ese tiempo, se adiciona MeOH (1.5 ml) y disolución sat. de NaHCO₃ (1 ml). El precipitado resultante, se filtra sobre celita para dar una mezcla inseparable 3:2 de los isómeros *E:Z*, que se purifica por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 77% (aceite amarillo).

¹H RMN: δ 7.61 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.31-7.20 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 2.48 (s, 2H), 1.32 (s, 9H), 1.25 (s, 6H)

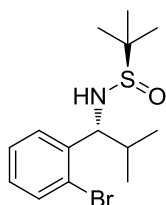
PROCEDIMIENTO A (adición radicalicas).

Siguiendo el método descrito en el capítulo anterior (epígrafe 4.4.3., pag. 289), se adiciona BF₃·OEt₂ (0.24 mmol) sobre una disolución de la correspondiente imina **59** (0.12 mmol) en diclorometano (3 ml, 0.04M), a -78 °C y bajo atmosfera de argón,. Después de 5 min, se añade el yoduro alquílico (0.6 mmol), hidruro de tributilestano (0.3 mmol), trietil boro (0.3 mmol, 1M en hexano) y O₂ (5 ml, via jeringa) en el orden indicado. La reacción se sigue por TLC, llevando a cabo cada hora, adiciones posteriores de trietil boro (0.18 mmol, 1M en hexano) y O₂ (5 ml, via jeringa) hasta la desaparición de la imina de partida. Después del tiempo indicado en cada caso la mezcla se hidroliza con NaHCO₃, la fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 8 ml). Los extractos orgánicos

⁵⁵ Zhao, Y.-B.; Mariampillai, B.; Candito, D. A.; Laleu, B.; Li, M.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1849.

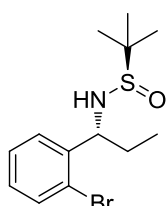
se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna con una mezcla sílica:KF (9:1), especificándose en cada caso el eluyente utilizado.

(*R,S*)-*N*-[1-(2-Bromofenil)-2-metilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-83a)



El producto aparece descrito en el capítulo anterior (ver epígrafe 4.4.3., pag. 294).

(*R,S*)-*N*-[1-(2-bromofenil)propil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-83b)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **59** y yoduro de etilo, siguiendo el *procedimiento A*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 80% (sólido blanco).

P.f. 128-130°C.

[α] $^{20}_{\text{D}}$ - 63 (*c* 0.65, CHCl_3).

IR (KBr): 2928, 2850, 1075, 1052, 1011 cm^{-1} .

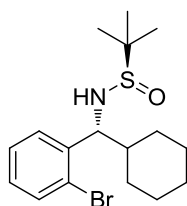
^1H RMN: δ 7.57-7.54 (m, 1H), 7.38-7.26 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 1H), 4.79-4.73 (m, 1H), 3.57-3.57 (m, 1H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.22 (s, 9H), 0.89 (t, *J* = 75 Hz, 3H).

^{13}C RMN: δ 141.4, 133.2, 129.0, 128.4, 127.7, 123.6, 59.5, 56.0, 29.1, 22.6, 10.0.

EM (FAB^+): 637 (12), 320 (88), 318 ($\text{M}^+ + 1$, 87), 57 (100).

| | |
|--|----------------------|
| EMAR (FAB^+): | Calculada 318.0527 |
| ($\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{NOSBr}$) | Encontrada 318.0516. |

(*R,S*)-*N*-[(2-bromofenil)(ciclohexil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-83c)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **59** y yoduro de ciclohexilo, siguiendo el *procedimiento A*. El aducto es

aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 90% (sólido blanco).

P.f. 118-120°C.

$[\alpha]_D^{20}$ - 43 (*c* 1.3, CHCl₃).

IR (KBr): 2926, 2853, 1448, 1059 cm⁻¹.

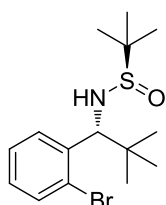
¹H RMN: δ 7.55-7.52 (m, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 4.48 (s ancho, 1H), 3.74 (s ancho, 1H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.86-1.61 (m, 4H), 1.45-1.42 (m, 1H), 1.20 (s, 9H), 1.18-0.98 (m, 5H).

¹³C RMN: δ 141.2, 133.3, 128.7, 127.5, 56.5, 43.3, 30.0, 29.4, 26.3, 26.1, 26.0, 22.6.

EM (FAB⁺): 745 (11), 374 (100), 372 (M⁺+1, 99).

EMAR (FAB⁺): Calculada 372.0997
(C₁₇H₂₇NOSBr) Encontrada 372.0995.

(*R_S*,*R*)-*N*-[1-(2-Bromofenil)-2,2-dimetilpropil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-83d)



Se obtiene como único diastereoisómero por reacción de la imina **59** y yoduro de *terc*butilo, siguiendo el *procedimiento A*. El aducto es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 75% (sólido blanco).

P.f. 112-114°C.

$[\alpha]_D^{20}$ - 79 (*c* 2.0, CHCl₃).

IR (KBr): 2923, 2859, 1085, 1047, 1008 cm⁻¹.

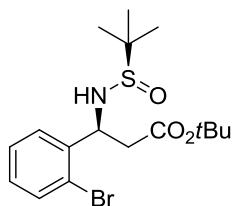
¹H RMN: δ 7.57-7.54 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 7.12-7.10 (m, 1H), 4.74 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.22 (s, 9H), 1.00 (s, 9H).

¹³C RMN: δ 140.7, 133.1, 128.8, 128.7, 127.2, 125.2, 66.4, 56.7, 37.18, 26.7, 22.6.

EM (FAB⁺): 693 (18), 348 (100), 346 (M⁺+1, 98), 57 (53).

EMAR (FAB⁺): Calculada 346.0840
(C₁₅H₂₅NOSBr) Encontrada 346.0833.

(*R,S*)-3-(2-bromofenil)-3-[1,1-dimetiletilsulfonamida]propanoato de *tert*-Butil. (*S*-83e)



Sobre una disolución de Zn⁵⁶ polvo (0.6 mmol) en THF anhidro (1 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón se adiciona bromoacetato de *tert*-butilo (0.6 mmol). La mezcla resultante se calienta a reflujo durante 30 min y a continuación se enfría a temperatura ambiente y se le adiciona una disolución de la imina **59** (0.24 mmol) en THF anhidro (0.5 ml). Después de 30 min, la mezcla de reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El aducto **S-83e** se obtiene como único diastereoisómero y se aísla mediante cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto:** 97% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ - 79 (c 0.55, CHCl₃).

IR (NaCl): 3063, 2977, 1729, 1392, 1152, 1073 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.55 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.29 (dt, *J* = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 5.22-5.14 (m, 1H), 4.76 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 2.92-2.77 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.23 (s, 9H).

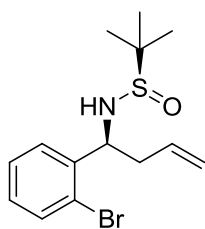
¹³C RMN: δ 170.3, 140.0, 133.2, 129.1, 128.8, 127.5, 123.3, 81.7, 77.5, 77.1, 76.6, 55.9, 55.3, 41.8, 28.0, 22.7.

EM (FAB⁺): 547 (14), 406 (82), 404 (M⁺+1, 80), 350 (53), 348 (52), 57 (100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 404.0895
(C₁₇H₂₇NO₃SBr) Encontrada 404.0895.

⁵⁶ Zn, dust, <10μ (2.5g). La activación del Zn se lleva a cabo por lavados sucesivos de HCl 5% (3x3ml), H₂O (3x3ml), acetona (3x3 ml) y Et₂O (3x3 ml).

(*R,S*)-*N*-[1-(2-Bromofenil)but-3-en-1-il]-2-metilpropano-2-sulfinamida. ⁴³(*S*-83f)

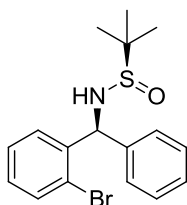


Sobre una suspensión de indio en polvo (1 mmol) y la imina **58** (0.25 mmol) en una disolución acuosa saturada de NaBr (5 ml), se adiciona el bromuro de alilo (1 mmol) a temperatura ambiente, siguiendo el método descrito.⁴³ La mezcla resultante se agita durante 12 h y pasado ese tiempo se adiciona una disolución saturada de NaHCO₃. La fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan

con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El aducto *S*-**83f** se obtiene como único diastereoisómero y que se aísla mediante cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 93% (aceite incoloro).

¹H RMN: δ 7.25-7.39 (m, 5H), 5.67-5.82 (m, 1H), 5.16-5.22 (m, 2H), 4.46-4.52 (m, 1H), 3.68 (s, 1H), 2.41-2.62 (m, 2H), 1.20 (s, 9H).

(*R,S*)-*N*-[2-Bromofenil](fenil)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*S*-83g)



Siguiendo el procedimiento descrito⁵⁷, sobre una disolución de la imina **59** (0.16 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se adiciona bromuro de fenil magnesio (0.32 mmol, 1.0 M en THF) a -48°C, y después de 2 h la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con

MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla diastereoisomérica 92:8 de la que el diastereoisómero mayoritario es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 90% (sólido blanco).

P.f. 90-93°C.

[α]²⁰_D - 36 (c 0.50, CHCl₃).

IR (KBr): 2960, 2928, 1468, 1061 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.61-7.59 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 7.39-7.23 (m, 6H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.10 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 3.71 (s ancho, 1H), 1.25 (s, 9H).

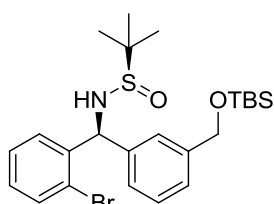
⁵⁷ Guangcheng, L.; Cogan, A. C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.

¹³C RMN: δ 141.0, 140.5, 133.3, 129.5, 129.0, 128.8, 128.0, 127.8, 127.4, 124.0, 61.2, 56.1, 22.7.

EM (FAB⁺): 368 (39), 367 (M⁺+1, 38), 73 (58), 57 (100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 366.0527
(C₁₇H₂₁NOSBr) Encontrada 366.0526.

(*R_s*,*S*)-*N*-{[2-Bromofenil][3-(((*tert*-butildimetilsilil)oxi)metil)fenil]metil}-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*S*-83h)



Sobre una disolución de la imina **59** (0.16 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml) se adiciona bromuro de 3-[(*tert*-butilmetililoxi)metal]-fenil magnesio⁵⁸ (0.56 mmol in THF 1.5 ml) a -48°C. Después de 3 h, se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla diastereoisomérica 95:5 de la que el diastereoisómero mayoritario es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 93% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D - 53 (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 2955, 2927, 2856, 1108, 1077 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.58-7.54 (m, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.32-7.22 (m, 4H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.04-7.12 (m, 1H), 6.06 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.65 (s, 1H), 1.19 (s, 9H), 0.85 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

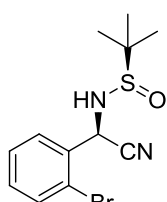
¹³C RMN: δ 142.1, 141.0, 140.5, 133.3, 129.6, 129.0, 128.7, 127.5, 126.6, 125.6, 125.2, 124.0, 64.7, 61.0, 56.0, 26.0, 22.7, 18.4, -5.3.

EM (FAB⁺): 547 (50), 512 (61), 510 (M⁺+1, 38), 503 (100), 459 (70).

EMAR (FAB⁺): Calculada 510.1498
(C₂₄H₃₇NO₂SiSBr) Encontrada 510.1486.

⁵⁸ El reactivo de Grignard se prepara a partir del bromuro en THF a reflujo, siguiendo el procedimiento habitual para la formación de un reactivo organomagnésico.

(*R,S*,*R*)-*N*-[(2-Bromofenil)(ciano)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida. (*R*-83i)



Seguendo el procedimiento descrito⁵⁹, una disolución de imina **59** (0.16 mmol) e $\text{Y}(\text{OTf})_3$ (0.17 mmol) en CH_2Cl_2 :THF (1:0.15, 1.2 ml) se agita durante 15 min a temperatura ambiente. Pasado este tiempo se adiciona TMSCN (0.32 mmol). La mezcla de reacción se agita durante 7 h bajo atmosfera de argón. La reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl . La fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla diastereoisomérica 95:5 de la que el diastereoisómero mayoritario es aislado mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 90% (aceite incoloro)

$[\alpha]_D^{20} + 32$ (c 2.2, CHCl_3).

IR (NaCl): 3072, 2968, 2243, 1709, 1472, 1191, 1057 cm^{-1} .

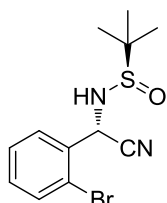
^1H RMN: δ 7.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 7.31-7.26 (m, 1H), 5.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.05-4.03 (m, 1H), 1.23 (s, 9H).

^{13}C RMN: δ 133.8, 133.4, 131.4, 129.6, 128.5, 123.4, 117.4, 57.5, 50.4, 22.4.

EM (FAB^+): 317 (20), 315 ($\text{M}^+ + 1$, 19), 69 (45), 57 (100).

EMAR (FAB^+): Calculada 315.0167
($\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{OSBr}$) Encontrada 315.0170.

(*R,S*,*S*)-*N*-[(2-Bromofenil)(ciano)metil]-2-metilpropano-2-sulfonamida. (*S*-83i)



Sobre una disolución de la imina **58** (0.16 mmol) en THF (1 mL) a -78°C bajo atmosfera de argón se adiciona AlMe_3 (0.17 mmol) y se agita durante 5 min. Transcurrido este tiempo se adiciona TMSCN (0.32 mmol) y la mezcla se agita dejando que la temperatura suba hasta temperatura ambiente. Tras 20 h, la reacción se hidroliza con una disolución saturada de NH_4Cl , la fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose una mezcla diastereoisomérica 96:4 de la que el diastereoisómero mayoritario es aislado

⁵⁹ Mabic, S.; Cordi, A. A. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 8861-8866.

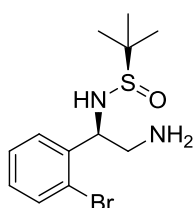
mediante cromatografía en columna y caracterizado diastereoisoméricamente puro. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 68% (aceite incoloro)

$[\alpha]_D^{20}$ - 87 (*c* 1.8, CHCl₃).

¹H RMN: δ 7.71 (dd, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.43 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.32-7.28 (m, 1H), 5.75 (d, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 1.23 (s, 7H).

¹³C RMN: δ 133.9, 133.1, 131.6, 129.9, 128.5, 123.0, 117.1, 57.1, 50.5, 22.3.

(*R,S,R*)-*N*-[2-Amino-1-(2-bromofenil)etil]-2-metilpropano-2-sulfinamida. (*R*-83j)



Seguindo el procedimiento descrito,⁶⁰ sobre una disolución de (*R,S,R*)-*N*-[(*R*)-(2-bromofenil)(ciano)metil]-2-metilpropano-2-sulfinamida **R-83i** (0.2 mmol) en THF anhidro (1 ml) se adiciona BH₃.THF (0.6 mmol, 1 M en THF). La mezcla de reacción se calienta reflujo durante 24 h y pasado ese tiempo, se enfría a temperatura ambiente y se adiciona H₂O gota a gota hasta que cese el burbujeo. Se adiciona MeOH (200 µl) y H₂SO₄ conc. (100 µl) para descomplejar completamente el aminoborano y la mezcla se deja agitando a t.a. durante 10 min. Posteriormente la disolución se basifica con NaOH (solución acuosa al 10%) y se extrae con Et₂O. Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. **Rdto**: 78% (aceite amarillo).

$[\alpha]_D^{20}$ + 116 (*c* 0.35, CHCl₃).

IR (NaCl): 2960, 2943m 1666, 1469, 1365, 1057 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.48-7.45 (m, 1H), 7.35-7.32 (m, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.63 (s ancho, 1H), 3.14-3.08 (m, 1H), 2.78-2.71 (m, 1H), 1.52 (s ancho, 2H), 1.17 (s, 9H).

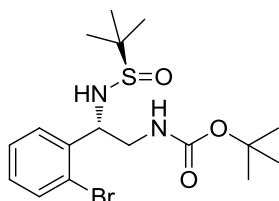
¹³C RMN: δ 139.9, 133.1, 128.9, 128.7, 127.5, 123.5, 59.5, 55.8, 47.0, 22.7.

EM (FAB⁺): 361 (66), 359 (M⁺+1, 65), 321 (38), 319 (37), 70 (93), 57 (100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 319.0480
(C₁₂H₂₀N₂OSBr) Encontrada 319.0484.

⁶⁰ Jarboe, S. G.; Terrazas, M. S.; Beak, P. J. *Org. Chem.* **2008**, 73, 9627

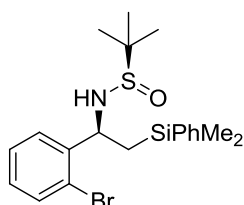
(*R,S,R*)-1-{[2-(2-Bromofenil)-2-(1,1-dimetiletilsulfonamido)etil]carbamato de *terc*-butilo. (*R*-83K)



Sobre una disolución de la amina libre *R*-83j (0.18 mmol) en DCM (0.8 ml) se adiciona Et₃N (0.46 mmol) y se enfría a 0°C. Seguidamente se adiciona (BOC)₂O (0.2 mmol) y se deja que la temperatura vaya subiendo hasta alcanzar la temperatura ambiente, que se mantiene en agitación durante toda la noche. Pasado ese tiempo se adiciona H₂O, la fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se purifica por cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto:** 74% (aceite incoloro)

¹H RMN: δ 7.49-7.46 (m, 1H), 7.41-7.39 (m, 1H), 7.27-7.22 (m, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 5.03 (s ancho, 1H), 4.90 (s ancho, 1H), 4.80 (s ancho, 1H), 3.38 (s ancho, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.17 (s, 9H).

(*R,S,R*)-*N*-[1-(2-Bromofenil)-2-(dimetil(fenil)silil)etil]-2-metilpropano-2-sulfonamida. (*R*-83I)



Sobre una disolución de la imina **59** (0.16 mmol) en THF anhidro (1 ml) se adiciona cloruro de [(dimetilfenilsilil)metil] magnesio⁶¹ (0.80 mmol en THF, 1 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 h la mezcla se hidroliza se hidroliza con una disolución saturada de NH₄Cl. La fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El aducto *R*-83I se obtiene como único diastereoisómero y se aísla mediante cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto:** 94% (aceite incoloro)

[α]²⁰_D - 91 (c 0.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 3068, 2956, 1471, 1427, 1060, 1023 cm⁻¹.

¹H RMN: δ 7.51-7.47 (m, 3H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.24-7.19 (m, 1H), 5.07 (brs, 1H), 3.38 (s, 1H), 1.60-1.46 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.36 (s, 3H), 0.13 (s, 3H).

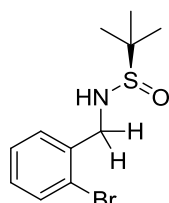
⁶¹ Ko, C. H.; Jung, D. Y.; Kim, M. K.; Kim, Y. H. *Synlett*, **2005**, 2, 304.

^{13}C RMN: δ 140.5, 136.2, 135.4, 131.6, 131.1, 130.4, 129.8, 79.8, 79.4, 78.9, 57.8, 57.5, 28.8, 24.7, 0.02, -1.0.

EM (FAB $^+$): 440 (17), 438 ($M^+ + 1$, 16), 135 (100), 57 (55).

EMAR (FAB $^+$): Calculada 438.0923
(C₂₀H₂₉NOSBrSi) Encontrada 438.0917.

(*R*_S)-N-(2-Bromobencil)-2-metilpropano-2-sulfinamida.⁴⁰ (120)



Se obtiene como único producto en los intentos de reducción, tanto en presencia de LiAlH₄ como de DIBALH, de la cianosulfinamida *R*-**83i**, siguiendo en procedimiento descrito.⁴⁷

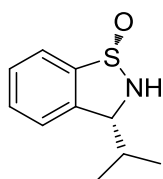
^1H RMN: δ 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1 H, arom.), 7.12-7.09 (m, 1H), 4.38 (dd, J = 14.6, 5.6 Hz, 1H, sistema ABX), 4.26 (dd, J = 14.6, 7.6 Hz, 1H, sistema ABX), 3.80 (dd, J = 7.6, 5.6 Hz, 1 H, NH) 1.19 (s, 9H),

5.4.2. CICLACION RADICALICA

PROCEDIMIENTO B^{35b}

Sobre una disolución de la bromosulfinamida correspondiente (0.45 mmol) y AIBN (0.18mmol), en tolueno previamente desoxigenado (20 ml) a 110 °C se adiciona durante 2 h una disolución de AIBN (0.495 mmol) e hidruro de tributil estaño o TTMS (0.54 mmol) también en tolueno desoxigenado (3.5 ml). Tras 3 h de reacción, el disolvente se elimina a presión reducida y el residuo se purifica por cromatografía en columna.

(*S*_S, 3*R*)-3-isoPropil-2,3-dihydrobenzo[d]isotiazol-1-oxido. (117a)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *R*-**83a**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 96% (sólido blanco). El ee se determina por

HPLC (Chiralcel OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/*n*-hexano 5/95, λ = 254 nm, t_R = (*S*) 20.4, (*R*) 35.7 min), siendo 99% ee.

P.f. 95-96°C.

$[\alpha]_D^{20} + 19$ (c 0.7, CHCl_3).

IR (KBr): 1069, 1044, 1004 cm^{-1} .

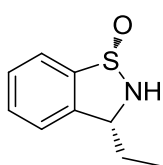
$^1\text{H RMN}$: δ 7.79-7.76 (m, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.39-7.37 (m, 1H), 4.92 (s ancho, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 2.23-2.13 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H), 0.81 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: δ 145.7, 141.6, 131.2, 128.9, 125.0, 123.6, 73.0, 33.2, 20.4, 16.4.

EM (ESI +): 218 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 196 ($\text{M}^+ + 1$, 81).

EMAR (ESI +): Calculada 196.0790
($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NOS}$) Encontrada 196.0797.

(*S*, 3*R*)-3-Etil-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1-oxido. (117b)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *R*-**83b**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-

hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 78% (sólido blanco)

P.f. 107-109°C.

$[\alpha]_D^{20} + 19$ (c 0.55, CHCl_3).

IR (KBr): 2966, 2927, 1448, 1111, 1067, 1035 cm^{-1} .

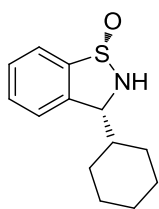
$^1\text{H RMN}$: δ 7.81-7.78 (m, 1H), 7.57-7.45 (m, 2H), 7.42-7.39 (m, 1H), 4.97 (s ancho, 1H), 4.78-4.73 (m, 1H), 2.06-1.82 (m, 2H), 1.06 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

$^{13}\text{C RMN}$: δ 145.7, 142.3, 131.3, 128.8, 124.8, 123.6, 68.5, 31.6, 10.4.

EM (EI): 181 (M^+ , 9), 163 (91), 162 (100), 136 (31).

EMAR (EI): Calculada 181.0561
($\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NOS}$) Encontrada 181.0567.

(*S*,3*R*)-3-Ciclohexil-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1-óxido. (117c)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *R*-**83c**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 76% (aceite incoloro).

$[\alpha]_D^{20} + 16$ (c 0.52, CHCl₃).

IR (NaCl): 1086, 1043, 1018 cm⁻¹.

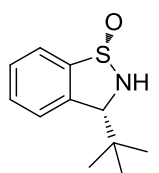
¹H RMN: δ 7.79-7.77 (m, 1H), 7.56-7.53 (m, 2H), 7.47-7.45 (m, 1H), 4.86 (s ancho, 1H), 4.72 (s ancho, 1H), 1.84-1.57 (m, 5H), 1.29-1.19 (m, 6H).

¹³C RMN: δ 145.7, 141.4, 131.2, 128.8, 124.9, 123.7, 72.6, 43.3, 30.9, 26.8, 25.9.

EM (EI): 235 (M⁺, 10), 217 (30), 162 (100), 149 (97), 136 (68), 135 (47).

EMAR (EI): Calculada 235.1031
(C₁₃H₁₇NOS) Encontrada 235.1039.

(*S*,3*R*)-3-(*tert*-Butil)-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1-óxido. (117d)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *R*-**83d**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 74% (sólido blanco).

P.f. 108-110°C.

$[\alpha]_D^{20} + 18$ (c 1.4, CHCl₃).

IR (KBr): 2951, 2867, 1466, 1393, 1130, 1070 cm⁻¹.

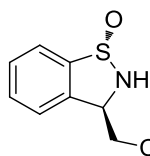
¹H RMN: δ 7.80-7.75 (m, 1H), 7.55-7.45 (m, 3H), 5.06 (s ancho, 1H), 4.51 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 1.80 (s, 9H).

¹³C RMN: δ 145.8, 140.6, 130.6, 128.7, 125.2, 124.9, 76.9, 35.3, 26.8.

EM (ESI +): 181 ($M^+ + Na$, 47), 210 ($M^+ + 1$, 83).

EMAR (ESI +): Calculada 210.0947
($C_{11}H_{16}NOS$) Encontrada 210.0947.

(*S_S*, 3*S*)-2-[1-Oxido-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-3-il]acetato de *terc*-butilo. (117e)



Se obtiene como único diastereoisomero a partir de la sulfinamida *S*-**83e**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 73% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D$ - 169 (*c* 0.5, $CHCl_3$).

IR (NaCl): 2977, 2953, 1724, 1369, 1150 cm^{-1} .

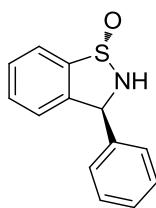
1H RMN: δ 7.83-7.81 (m, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 5.57-5.53 (m, 1H), 5.38 (s ancho, 1H), 3.00 (dd, *J* = 3.4, 16.4 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 9.6, 16.3 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).

^{13}C RMN: δ 170.2, 146.5, 140.5, 131.6, 129.2, 124.7, 122.9, 82.0, 60.8, 41.0, 28.1.

EM (ESI +): 557 ($2M^+ + Na$, 25), 535 ($2M^+ + 1$, 10), 290 ($M^+ + Na$, 70), 268 ($M^+ + 1$, 57), 212 (62).

EMAR (ESI +): Calculada 268.1016
($C_{13}H_{18}NO_3S$) Encontrada 268.1001.

(*S_S*, 3*S*)-3-Fenil-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1-oxido. (117g)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *S*-**83g**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 76% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D$ - 25 (*c* 0.4, $CHCl_3$).

IR (NaCl): 2925, 2865, 1452, 1068, 1045 cm^{-1} .

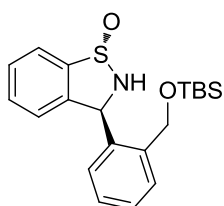
¹H RMN: δ 7.84-7.84 (m, 1H), 7.49-7.46 (m, 2H), 7.38-7.36 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.90 (s ancho, 1H).

¹³C RMN: δ 146.1, 142.7, 139.1, 131.7, 129.1, 129.1, 129.0, 127.9, 124.5, 124.3, 68.7.

EM (EI): 229 (M⁺, 10), 213 (11), 212 (40), 211 (99), 210 (100).

EMAR (EI): Calculada 229.0561
(C₁₃H₁₁NOS) Encontrada 229.0569.

**(S_S,3S)-3-{2-[(*terc*-Butil)dimetilsililoximetil]fenil}-2,3-dihidrobenczo[d]isotiazol-1-óxido.
(117h)**



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfonamida S-**83h**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfonamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto:** 86% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D - 36 (c 0.58, CHCl₃).

IR (NaCl): 2932, 2905, 2838, 1230, 1054 cm⁻¹.

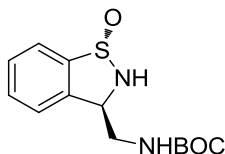
¹H RMN: δ 7.86-7.83 (m, 1H), 7.51-7.42 (m, 2H), 7.36-7.30 (m, 2H), 7.19 (s ancho, 1H), 7.14-7.09 (m, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 0.9 (s, 9H), 0.07 (s, 3H), 0.05 (s, 3H).

¹³C RMN: δ 142.8, 142.6, 139.2, 131.7, 128.9, 126.4, 125.4, 124.6, 124.3, 68.8, 64.6, 25.9, 18.4, -5.3.

EM (ESI +): 769 (2M⁺+Na, 9), 747 (2M⁺+1, 21), 396 (M⁺+Na, 44), 374 (M⁺+1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 374.1604
(C₂₁H₂₈NO₂SiS) Encontrada 374.1622.

(*S*,3*R*)-[[(1-Oxido-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-3-il)metil] carbamato de *tert*-butilo. (117K)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *R*-**83k**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:3. **Rdto**: 78% (sólido blanco).

P.f. 151-154°C.

[α]²⁰_D - 145 (c 1.8, CHCl₃).

IR (KBr): 2975, 2930, 1712, 1543, 1271, 1175, 1025 cm⁻¹.

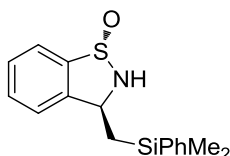
¹H RMN: δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55-7.50 (m, 2H), 7.47-7.47 (m, 1H), 5.64 (s ancho, 1H), 5.36 (s ancho, 1H), 4.79 (s ancho, 1H), 3.76-3.72 (m, 1H), 3.39-3.35 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

¹³C RMN: δ 156.8, 146.9, 139.3, 131.7, 129.4, 124.9, 123.3, 80.2, 66.3, 44.2, 28.3.

EM (ESI +): 587 (2M⁺+Na, 5), 305 (M⁺+Na, 32), 283 (M⁺+1, 20), 227 (17).

EMAR (ESI +): Calculada 283.1110
(C₁₃H₁₉N₂O₃S) Encontrada 283.1118.

(*S*,3*R*)-3-{[(dimetil(fenil)silil]metil}-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1-oxido. (117I)



Se obtiene como único diastereoisómero a partir de la sulfinamida *R*-**83I**, siguiendo el *procedimiento B*. La benzosulfinamida cíclica se aísla mediante cromatografía en columna y es caracterizada diastereoisoméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 66% (aceite incolor).

[α]²⁰_D - 100 (c 1.5, CHCl₃).

IR (NaCl): 2950, 2895, 1430, 1246, 1150, 1093 cm⁻¹.

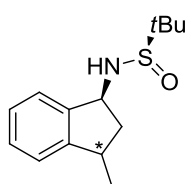
¹H RMN: δ 7.75-7.72 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 3H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 4H), 5.42-5.38 (m, 1H), 4.28 (s ancho, 1H), 1.67-1.61 (m, 1H), 1.21-1.13 (m, 1H), 0.38 (m, 3H), 0.32 (m, 3H).

¹³C RMN: δ 146.1, 142.8, 142.6, 139.2, 131.7, 128.9, 126.4, 125.4, 124.5, 124.2, 68.7, 64.6, 25.9, 18.4, -5.3.

EM (ESI +): 625 (2M⁺ + Na, 28), 603 (2M⁺ + 1, 11), 324 (M⁺ + Na, 99), 302 (M⁺ + 1, 100).

EMAR (ESI +): Calculada 302.1029
(C₁₆H₂₀NOSiS) Encontrada 302.1036.

(R_S,1S,3R) y (S_S,1S,3S)-2-Metil-N-[3-metil-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]propano-2-sulfinamida. (118)

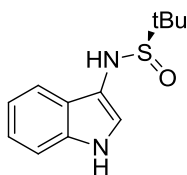


Se obtiene como una mezcla diastereoisomérica 70:30 a partir de la sulfinamida *S*-**83f**, siguiendo el *procedimiento B*. El crudo se purifica por cromatografía en columna sin que pueda separarse la mezcla de diastereoisómeros. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 2:1. Se caracteriza como mezcla diastereoisomérica 70:30. **Rdto. global:**

60% (aceite amarillo)

¹H RMN: δ 7.38-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 2H), 4.91-4.87 (m, 1H, *mayoritario*), 4.79-4.71 (m, 1H, *minoritario*), 3.43-3.23 (m, 2H, *mayoritario*), 3.13-3.03 (m, 1H, *minoritario*), 3.02-2.98 (m, 1H, *minoritario*), 2.37-2.27 (m, 1H), 2.25-2.20 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, *minoritario*), 1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H, *mayoritario*), 1.22 (s, 9H).

(R_S)-N-(1H-Indol-3-il)-2-metilpropano-2-sulfinamida. (119)



Se obtiene a partir de la sulfinamida *R*-**83i**, siguiendo el *procedimiento B*. El crudo se purifica mediante cromatografía en columna. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano: AcOEt, 1:1.

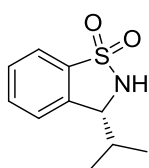
¹H RMN: δ 8.60 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.58-7.43 (m, 3H), 1.27 (s, 9H).

5.4.3. SINTESIS DE BENZOSULTAMAS

PROCEDIMIENTO C

Sobre una disolución de la sulfinamida cíclica correspondiente (0.45 mmol) en CH_2Cl_2 se adiciona *m*-CPBA (0.45 mmol) a temperatura ambiente. Después de 30 min, la mezcla se trata con disolución saturada de NaHCO_3 , la fase acuosa se extrae con AcOEt, los extractos orgánicos se secan con MgSO_4 anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo es purificado por cromatografía en columna.

(*R*)-3-isoPropil-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1,1,-dioxido. (**121a**)



Se obtiene a partir de la sulfinamida **117a**, siguiendo el *procedimiento C*.

La sultama **121a**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 100% (aceite incoloro). El ee se determina por

HPLC (*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexano 5/95, $\lambda = 254$ nm, $t_R =$ (S) 21.8 (*R*) 32.4 min) siendo 99% ee.

$[\alpha]_D^{20} + 67$ (c 0.6, CHCl_3).

IR (NaCl): 1283, 1168, 1131 cm^{-1} .

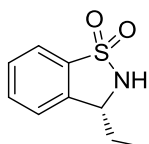
^1H RMN: δ 7.78-7.76 (m, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.55-7.49 (m, 1H), 7.39-7.36 (m, 1H), 4.86 (s ancho, 1H), 4.68 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H), 1.12 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H).

^{13}C RMN: δ 139.2, 135.8, 133.1, 129.3, 124.3, 121.4, 63.3, 32.8, 20.1, 15.4.

EM (ESI +): 445 ($2\text{M}^+ + \text{Na}$, 23), 234 ($\text{M}^+ + \text{Na}$, 100), 212 ($\text{M}^+ + 1$, 18).

EMAR (ESI +): Calculada 212.0739
($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{NO}_2\text{S}$) Encontrada 212.0741.

(*R*)-3-Etil-2,3-dihidrobenzo[*d*]isotiazol-1,1,-dioxido.³³ (**121b**)



Se obtiene a partir de la sulfinamida **117b**, siguiendo el *procedimiento C*.

La sultama **121b**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto**: 98% (sólido blanco). El ee se determina por

HPLC (*Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/*n*-heptano 30/70, λ = 254 nm, t_R = (R) 10.2 min) siendo 99% ee (lit.³³ *Chiralcel OD*, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/*n*-heptano 30/70, λ = 254 nm, t_R = (S) 6.4 min (R) 9.6 min);

P.f. 45-47°C.

$[\alpha]^{20}_D$ + 54 (c 1.7, CHCl₃) [lit.³³ **$[\alpha]^{25}_D$** -50.1 c 1.06, CHCl₃, 81% ee (S)].

IR (KBr): 3025, 2973, 2937, 1456, 1168, 1131 cm⁻¹.

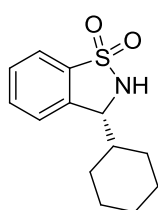
¹H RMN: δ 7.77-7.74 (m, 1H), 7.64-7.58 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.38-7.36 (m, 1H), 4.99 (s ancho, 1H), 4.69-4.63 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 1H), 1.87-1.75 (m, 1H), 1.02 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

¹³C RMN: δ 140.3, 135.8, 133.1, 129.2, 124.2, 121.3, 59.1, 28.7, 9.9.

EM (FAB⁺): 395 (2M⁺ +1, 10), 198 (M⁺ +1, 100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 198.0589
(C₉H₁₂NO₂S) Encontrada 198.0590.

(R)-3-ciclohexil-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-1,1,-dioxido. (121c)



Se obtiene a partir de la sulfonamida **117c**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121c**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto**: 98% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D$ + 54 (c 0.65, CHCl₃).

IR (NaCl): 3023, 2927, 1277, 1167, 1155, 1132 cm⁻¹.

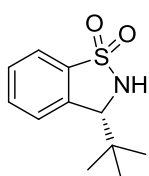
¹H RMN: δ 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.53-7.48 (m, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s ancho, 1H), 4.63-4.61 (m, 1H), 1.80-1.83 (m, 1H), 1.71-1.65 (m, 1H).

¹³C RMN: δ 139.0, 135.8, 133.0, 129.2, 124.4, 121.4, 62.9, 42.7, 30.7, 26.4, 25.9, 25.8, 25.8.

EM (FAB⁺): 503 (2M⁺ +1, 9), 252 (M⁺ +1, 100), 250 (21).

EMAR (FAB⁺): Calculada 252.1058
(C₁₃H₁₈NO₂S) Encontrada 252.1070.

(R)-3-(terc-Butil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-1,1,-dioxido.^{25b} (121d)



Se obtiene a partir de la sulfonamida **117c**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121d**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 98% (sólido blanco).

P.f. 124-126°C.

[α]²⁰_D + 55 (c 0.8, CHCl₃); [lit.^{25b} **[α]¹⁸_D** - 54 c 1.0, CHCl₃, 91% ee (S)].

IR (KBr): 2960, 2918, 1281, 1169, 1130.

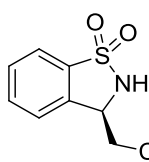
¹H RMN: δ 7.80-7.77 (m, 1H), 7.61-7.49 (m, 3H), 4.98 (s ancho, 1H), 4.42 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 1.05 (s, 9H).

¹³C RMN: δ 138.1, 136.1, 132.3, 129.3, 126.0, 121.6, 67.4, 36.7, 26.6.

EM (FAB⁺): 451 (2M⁺ +1, 10), 226 (M⁺ +1, 100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 226.0902
(C₁₁H₁₆NO₂S) Encontrada 226.0905.

(S)-terc-Butil 2-(1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-3-il)acetato.³² (121e)



Se obtiene a partir de la sulfonamida **117e**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121e**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto**: 90% (aceite incoloro).

[α]²⁰_D - 80 (c 0.50, CHCl₃) [lit.³² **[α]²⁴_D** 1.17 c 0.84, CHCl₃, 96% ee (R)].

IR (NaCl): 2979, 2932, 1723, 1369, 1299, 1166 cm⁻¹.

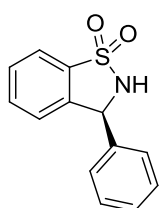
¹H RMN: δ 7.78 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 7.64-7.51 (m, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.56 (s ancho, 1H), 5.06-5.00 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 3.6, 17.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 9.1, 17.0 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H).

¹³C RMN: δ 169.9, 138.5, 135.8, 133.2, 129.6, 124.0, 121.5, 82.4, 53.8, 41.1, 28.1.

EM (FAB⁺): 284 (M⁺ +1, 15), 227 (100), 167 (40).

EMAR (FAB⁺): Calculada 284.0957
(C₁₃H₁₈NO₄S) Encontrada 284.0946.

(S)-3-Fenil-2,3-dihidrobencod[*d*]isotiazol-1,1,-dioxido.³⁰ (121g)



Se obtiene a partir de la sulfonamida **117g**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121g**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto:** 90% (aceite incoloro). El ee es determinado por **HPLC** (*Chiralcel OJ-H*, 0.8 mL/min, *i*-PrOH/*n*-hexano 30/70, λ = 254 nm, *t_R* = (S) 18.9) siendo 99% ee (lit.³⁰ *Chiralcel OJ-H*, 0.8 mL/min, *i*-PrOH/*n*-hexano 30/70, λ = 254 nm, *t_R* = (S) 18.7 min, (R) 21.1 min).

[α]_D²⁰ + 89 (c 1.8, CHCl₃) [lit.³⁰ **[α]_D²⁵** + 93.6 c 1.0, CHCl₃, 98% ee (S)].

IR (KBr): 3023, 2927, 1277, 1175, 1142 cm⁻¹.

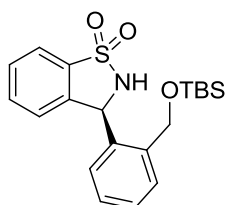
¹H RMN: δ 7.87-7.84 (m, 1H), 7.50-7.45 (m, 2H), 7.38-7.35 (m, 3H), 7.27-7.24 (m, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.87 (s ancho, 1H).

¹³C RMN: δ 139.8, 138.7, 134.8, 133.4, 129.5, 129.3, 129.1, 127.6, 125.4, 121.2, 61.4.

EM (FAB⁺): 281 (33), 246 (M⁺ +H, 100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 246.0589
(C₁₃H₁₂NO₂S) Encontrada 246.0582.

(S)-3-[(*tert*-Butildimetilsililoxi)metil]-fenil-1,2-benzotiazolina 1,1-dioxido.³⁰ (121h)



Se obtiene a partir de la sulfonamida **117h**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121h**, es aislada mediante

cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 3:1. **Rdto**: 91% (aceite incoloro).

$[\alpha]^{20}_D + 62$ (c 0.55, CHCl₃) (lit. $[\alpha]^{25}_D + 61.4$ c 1.40, CHCl₃, 98% ee (*S*)).

IR (NaCl): 2929, 2885, 2857, 1471, 1299, 1167 cm⁻¹.

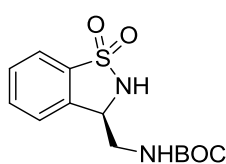
¹H RMN: δ 7.77-7.71 (m, 1H), 7.49-7.42 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.08-7.03 (m, 1H), 5.63 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 4.93 (s ancho, 1H), 4.65 (s, 2H), 0.83 (s, 9H), 0.00 (s, 6H).

¹³C RMN: δ 142.8, 139.9, 138.6, 134.9, 133.3, 129.5, 129.2, 126.7, 126.2, 125.4, 125.1, 121.1, 64.5, 61.4, 25.9, 18.4, -5.3.

EM (FAB⁺): 390 (M⁺ +1, 58), 332 (96), 258 (100)

EMAR (FAB⁺): Calculada 390.1559
(C₂₀H₂₈NO₃SSi) Encontrada 390.1562.

(S)-[(1,1-Dioxido-2,3-dihidrobencodisotiazol-3-il)metil]carbamato de *terc*-butilo. (121k)



Se obtiene a partir de la sulfinamida **117k**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121k**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 1:1. **Rdto**: 99% (sólido blanco).

P.f.: 106-108°C.

$[\alpha]^{20}_D - 63$ (c 0.75, CHCl₃).

IR (KBr): 2978, 2926, 1692, 1518, 1286, 1168 cm⁻¹.

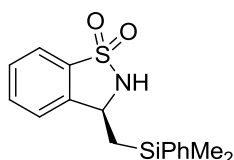
¹H RMN: δ 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.65-7.51 (m, 2H), 7.45 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 5.70 (s ancho, 1H), 5.06 (s ancho, 1H), 4.85 (s ancho, 1H), 3.7 (s ancho, 1H), 3.43-3.34 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

¹³C RMN: δ 156.7, 137.3, 136.4, 133.2, 129.8, 124.6, 121.5, 80.4, 58.3, 44.8, 28.3.

EM (FAB⁺): 299 (M⁺ +1, 17), 243 (60), 57 (55).

EMAR (FAB⁺): Calculada 299.1066
(C₁₃H₁₉N₂O₄S) Encontrada 299.1060.

(S)-3-[(Dimetilfenilsilil)metil]-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-1,1-dioxido. (121l)



Se obtiene a partir de la sulfonamida **117l**, siguiendo el *procedimiento C*. La sultama **121l**, es aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 4:1. **Rdto**: 92% (aceite incoloro).

[α]_D²⁰ - 67 (c 1.4, CHCl₃).

IR (NaCl): 3069, 2956, 1331, 1170 cm⁻¹.

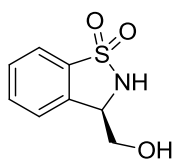
¹H RMN: δ 7.56 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.44-7.40 (m, 3H), 7.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27-7.25 (m, 3H), 7.18 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.57-4.52 (m, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 1.45-1.40 (m, 1H), 1.24-1.15 (m, 1H), 0.30 (d, *J* = 1.3 Hz, 3H), 0.26 (d, *J* = 1.1 Hz, 3H).

¹³C RMN: δ 146.0, 139.8, 137.8, 136.1, 135.5, 132.1, 131.3, 130.1, 126.3, 123.5, 57.7, 26.3, 0.0.

EM (FAB⁺): 318 (M⁺ +1, 17), 240 (49).

EMAR (FAB⁺): Calculada 318.0984
(C₁₆H₂₀NO₂SSi) Encontrada 318.0978.

(S)-3-(Hidroximetil)-2,3-dihidrobenzo[d]isotiazol-1,1-dioxido.7 (121m)



Siguiendo el procedimiento descrito,⁵¹ se adiciona HOAc (0.4 ml), NaOAc (0.18 mmol) y KBr (0.18 mmol) a la sultama **121l** (0.12 mmol). La mezcla resultante se enfría a 0°C y se adiciona HOOAc (0.75 ml, 32% en HOAc). Después de 2h de agitación a temperatura ambiente, la mezcla se diluye con Et₂O y se vierte sobre una disolución de Na₂S₂O₃ (10 ml, 10 %). La fase orgánica se lava con disolución sat. de NaHCO₃. Los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. La sultama **121m**, es

aislada mediante cromatografía en columna y caracterizada enantioméricamente pura. Eluyente para cromatografía: *n*-hexano:AcOEt, 2:1. **Rdto**: 70% (sólido blanco).

P.f. 107-109°C.

[α]²⁰_D - 26 (*c* 0.75, CHCl₃).

IR (KBr): 2990, 2924, 1271, 1158, 1132 cm⁻¹.

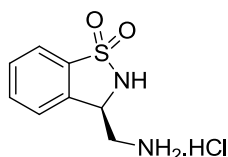
¹H RMN: δ 6.24 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.19-6.05 (m, 3H), 3.18 (t, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.28 (ddd, *J* = 5.3, 11.5, 18.0 Hz, 2H), 1.79-1.78 (m, 2H).

¹³C RMN: δ 139.6, 137.7, 134.1, 130.6, 126.4, 121.9, 65.7, 60.3.

EM (FAB⁺): 200 (M⁺ +1, 39), 69 (78), 57 (100).

EMAR (FAB⁺): Calculada 200.0381
(C₈H₁₀NO₃S) Encontrada 200.0385.

Cloruro de (R)-(1,1-Dioxido-2,3-dihidrobencod[*d*]isotiazol-3-il)metil amonio. (121n)



Sobre la sustancia **121k** (0.1 mmol) se adiciona HCl (0.2 mmol, 1.25 M en MeOH). Tras agitación a t.a. durante 1.5 h, se elimina el disolvente a presión reducida, obteniéndose el hidrocloreto puro. **Rdto**: 94% (sólido blanco).

P.f. 123-125 °C.

[α]²⁰_D - 53 (*c* 0.54, CHCl₃).

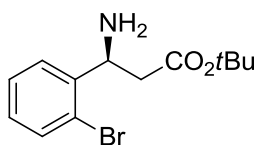
¹H RMN (MeOD): δ 6.54-6.36 (m, 5H), 3.81-3.72 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H), 1.92-1.79 (m, 1H).

¹³C RMN (MeOD): δ 136.7, 133.4, 130.1, 125.1, 120.8, 54.5, 43.3.

EM (FAB⁺): 199 (M⁺ -Cl, 90), 57 (100)

EMAR (FAB⁺): Calculada 199.0541
(C₈H₁₁N₂O₂S⁺) Encontrada 199.0540.

(3S)-3-Amino-3-(2-bromofenil)propanoato de *terc*-butilo.⁵² (*S*-122)

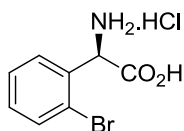


Sobre la sulfinamida *S*-**83e** (0.1 mmol) se adiciona HCl (0.2 mmol, 1.25 M en MeOH) y tras agitación a t.a. durante 1 h, se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se acidifica con HCl (disolución acuosa al 10%) y se lava con AcOEt (2x5mL). La fase acuosa se basicifica con disolución de NaOH (10%), se extrae con AcOEt (3x5mL), los extractos orgánicos se secan con MgSO₄ anhidro y se elimina el disolvente a presión reducida. **Rdto:** 94%.

$[\alpha]^{20}_D$ - 45 (c 0.70, CHCl₃). Lit.⁵² (*S*) $[\alpha]^{25}_D$ - 45.0 (c 1.02, CHCl₃)

¹H RMN: δ 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.11 (td, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 4.78 (dd, *J* = 9.0, 4.0 Hz, 1H), 2.71 (dd, *J* = 15.9, 4.1 Hz, 1H), 2.52 (dd, *J* = 15.9, 9.2 Hz, 1H), 2.01 (s ancho, 2H), 1.43 (s, 9H).

Cloruro de (2*R*)-(2-bromofenil)glicinio.⁵³ (*R*-122)



La sulfinamida *R*-**83I** se trata con HCl (disolución acuosa de 6M) y la mezcla se calienta a 40°C durante 6h. El disolvente se elimina directamente a presión reducida. **Rdto:** 92%.

$[\alpha]^{20}_D$ - 53 (c 0.50, 1M HCl). Lit.⁵³ (*S*) $[\alpha]^{25}_D$ + 60 (c 1.02, CHCl₃).

¹H RMN: δ 7.48-7.45 (m, 2H), 7.23-7.09 (m, 3H), 5.02 (s ancho, 3H).

5.5. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Scozzafava, A.; Owa, T.; Mastrolorenzo, A.; Supuran, C. T. *Curr. Med. Chem.* **2003**, *10*, 925.
- ² a) Zhuang, L.; Wai, J. S.; Embrey, M.; Fisher, T. E.; Egbertson, M. S.; Payne, L. S.; Guare, J. P.; Vacca, J. P.; Hazuda, D. J.; Felock, P. J.; Wolfe, A. L.; Stillmock, K. A.; Witmer, M. V.; Moyer, G.; Schleif, W. A.; Gabryelski, L. J.; Leonard, Y. M.; Lynch, J. J.; Michelson, S. R.; Young, S. S. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 453. b) Inagaki, M.; Tsuru, T.; Jyoyama, H.; Ono, T.; Yamada, K.; Kobayashi, M.; Hori, Y.; Arimura, A.; Yasui, K.; Ohno, K.; Kakudo, S.; Koizumi, K.; Suzuki, R.; Kato, M.; Kawai, S.; Matsumoto, S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2040.
- ³ Tanimukai, H.; Inui, M.; Hariguchi, S.; Kaneko, Z. *Biochem. Pharmacol.* **1965**, *14*, 961.
- ⁴ a) Rabasseda, X.; Hopkins, S. J. *Drugs Today* **1994**, *30*, 557. b) Levy, L. *Drugs Future* **1992**, *17*, 451.
- ⁵ a) Brzozowski, F.; Saczewski, F.; Neameti, N. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, *16*, 5298-5302. b) Baker, D.C.; Jiang, B. U.S. Patent 6,353,112 B1, **2002**.
- ⁶ Kumaraswamy, G.; Padmaja, M.; Markondaiah, B.; Jena, N.; Sridhar, B.; Kiran, M. U. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 337.
- ⁷ Ahn, K. H.; Baek, H. H.; Lee, S. J.; Cho, C. -W.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7690.
- ⁸ Para el empleo de la sultama **III** (R=Me) como auxiliar quiral véase: a) Liu, A.; Takeuchi, Y. *Heterocycles*, **2002**, *56*, 693. R = Me; b) Oppolzer, W.; Wills, M.; Kelly, M. J.; Signer, M.; Blagg, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5015. c) Oppolzer, W.; Rodriguez, I.; Starkemann, C.; Walther, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5019. Para el empleo de **III** (R = tBu) véase: d) Ahn, K. H.; Kim, S. K.; Ham, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *39*, 6321. e) Ku, H.-Y.; Jung, J.; Kim, S.-H.; Kim, H. Y.; Ahn, K. H.; Kim, S. -G. *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, *17*, 1111.
- ⁹ Differding, E.; Rüegg, G. M.; Lang, R. W. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1779.
- ¹⁰ Silvestri, R.; Marfe, G.; Artico, M.; La Regina, G.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Morgante, M.; Di Stefano, C.; Catalano, G.; Filomeni, G.; Abruzzese, E.; Ciriolo, M. R.; Russo, M. A.; Amadori, S.; Cirilli, R.; La Torre, F.; Sinibaldi Salimei, P. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5840.
- ¹¹ Bravo, R. D.; Canepa, A. S. *Synth. Commun.* **2002**, *32*, 3675.
- ¹² Lee, J.; Zhong, Y. L.; Reamer, R. A.; Askin, D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4175.
- ¹³ Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Rescifina, A.; Bkaithan, M.; Grassi, G.; Piperno, A.; Privitera, T.; Romeo, G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3425.
- ¹⁴ Plietker, B.; Seng, D.; Frohlich, R.; Metz, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 873.
- ¹⁵ Catálisis con triflatos de Cu(I) y (II): a) Dauban, P.; Dodd, R. H. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2327. b) Dauban, P.; Sanier, L.; Aurelie, T.; Dodd, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7707. Catálisis con complejos de Au(I): c) Liu, X.-Y.; Li, C.-H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2707. Catálisis con un dímero de Rh (II,II): d) Liang, J.-L.; Yuan, S.-X.; Chan, P. W. H.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4507. Metátesis: e) Hopkins, M. J.; Hanson, P. R. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2223.
- ¹⁶ Rolfe, A.; Young, K.; Hanson, P. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5254.
- ¹⁷ Liu, Z.; Shibata, N.; Takeuchi, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 302.
- ¹⁸ Leit, S. M.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 9225.

- ¹⁹ Ueda, M.; Miyabe, H.; Nishimura, A.; Miyata, O. M.; Takemoto, Y.; Naito, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3835.
- ²⁰ Ghandi, M.; Nazari, S. H.; Bozcheloei, A. H.; Sadeghzadeh, M.; Kia, R. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6613.
- ²¹ Para un review de síntesis de sultamas fusionadas, véase: Majumdar, K. C.; Mondal, S. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 7749.
- ²² Enders, D.; Moll, A.; Bats, J. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *5*, 1271.
- ²³ Ichinose, M.; Suematsu, H.; Yasutomi, Y.; Nishioka, Y.; Uchida, T.; Katsuki, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9884.
- ²⁴ Oppolzer, W.; Willis, M.; Starkemann, C.; Bernardelli, G. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4117.
- ²⁵ a) Oppolzer, W.; Kingma, A. J.; Pillai, S. K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4893. b) Ahn, K. H.; Ham, C.; Kim, S. K.; Cho, C. W. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7047.
- ²⁶ Mao, J. M.; Baker, D. C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841.
- ²⁷ a) Chen, Y.-C.; Wu, T.-F.; Deng, J.-G.; Liu, H.; Cui, X.; Zhu, J.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 5301. b) Liu, P.-N.; Gu, P.-M.; Deng, J.-G.; Tu, Y.-Q.; Ma, Y.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3221. c) Wu, J.-S.; Wang, F.; Ma, Y.-P.; Cui, X.; Cun, L.-F.; Zhu, J.; Deng, J.-G.; Yu, B.-L. *Chem. Commun.* **2006**, 1766.
- ²⁸ Yang, Q.; Shang, G.; Gao, W.-Z.; Deng, J.-G.; Zhang, X.-M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3832.
- ²⁹ Wang, Y.-Q.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3729.
- ³⁰ Chan-Bin, Y.; Wang, D. W.; Zhou, Y. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5633.
- ³¹ Xiao, D.; Zhang, X.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.
- ³² Yu, C. B.; Gao, K.; Wang, D. S.; Shi, Lei.; Zhou, Y. G. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 5052.
- ³³ Seppelt, M.; Enders, D. *Synlett*, **2011**, *3*, 402.
- ³⁴ a) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8003. b) Senanayake, C. H.; Krishnamurthy, D.; Lu, Z. -H.; Han, Z.; Gallou, T. *Aldrichimica Acta* **2005**, *38*, 93.
- ³⁵ a) Wagner, B. J.; Doi, J. T.; Musker, W. K. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4156. b) Coulomb, J.; Certal, V.; Fensterbank, L.; Lacote, E.; Malacria, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 633.
- ³⁶ Wills, M.; Butlin, R. J.; Linney, I. D.; Gibson, R. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 3383.
- ³⁷ Endeshaw, M. M.; Bayer, A.; Hansen, L. K.; Gautun, O. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5249.
- ³⁸ Harmata, M.; Zheng, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5251.
- ³⁹ a) Beckwith, A. L. J.; Boate, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 189. b) Ooi, T.; Furuya, M.; Sakai, D.; Maruoka, K. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *2*, 343. c) Grainger, R. S.; Tisselli, P.; Steed, J. W.; *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, *2*, 151. d) Beckwith, A. L. J.; Boate, D. R. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4339.
- ⁴⁰ Coulomb, J.; Certal, V.; Larraufie, M. H.; Ollivier, C.; Corbet, J. P.; Mignani, G.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10225.
- ⁴¹ Robak, M. T.; Herbage, M. A.; Ellman, J. A. *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 3600.
- ⁴² Brinner, K.; Doughan, B.; Poon, D. J. *Synlett*, **2009**, *6*, 991.
- ⁴³ Sun, X. W.; Liu, M.; Xu, M. H.; Liu, G. Q. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1259.
- ⁴⁴ Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 8883.

- ⁴⁵ a) Davis, F. A.; Portonovo, P. S.; Reddy, R. E.; Chiu, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 440. b) Mabic, S.; Cordi, A. A.; *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8861.
- ⁴⁶ Para una revisión, véase: Bowman, W. R.; Fletcher, A. J.; Potts, G. B. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 2747.
- ⁴⁷ Reducciones con DIBALH: a) Marvin, C. C.; Voight, E. A.; Suh, J. M.; Paradise, C. L.; Burke, S. D. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8452. b) Yang, H.; Carter, R. G. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 4854. c) Jimenez-Núñez, E.; Raducan, M.; Lauterbach, T.; Molawi, K.; Solorio, C. R.; Echavarren, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6152. Reducciones con LiAlH₄: a) Sureshbabu, V. V.; Naik, S. A.; Hemantha, H. P.; Narendra, N.; Das, U.; Guru Row, T. N. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5260. b) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Mills, M.; Ratcliffe, P. D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4141.
- ⁴⁸ Jarboe, S. G.; Terrazas, M. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9627.
- ⁴⁹ Avolio, S.; Malan, C.; Marek, I.; Knochel, P.; *Synlett*, **1999**, *11*, 1820.
- ⁵⁰ a) Knochel, P.; Chou, T. S.; Chen, H. G.; Chang, M. P. Y.; Rozema, M. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *54*, 5202. b) Knochel, P.; Chou, T. S.; Jubert, C.; Rajagopal, D. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 588.
- ⁵¹ Ko, C. H.; Jung, D. Y.; Kim, M. K.; Kim, Y. H. *Synlett*, **2005**, *2*, 304.
- ⁵² Bull, S. D.; Davies, S. G.; Delgado-Ballester, S.; Kelly, P. M.; Kitchie, L. J.; Gianotti, M.; Laderas, M.; Smith, A. D. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 3112.
- ⁵³ Pérez-Fuertes, Y.; Taylor, J. E.; Tickell, D. A.; Mahon, M. F.; Bull, S. D.; James, T.D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 6038.
- ⁵⁴ Kyne, S. H.; Aitken, H. M.; Schiesser, C. H.; Lacote, E.; Malacria, M.; Ollivier, C.; Fensterbank. *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, *9*, 3331.
- ⁵⁵ Zhao, Y.-B.; Mariampillai, B.; Candito, D. A.; Laleu, B.; Li, M.; Lautens, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1849.
- ⁵⁶ Zn, dust, <10 μ (2.5g). La activación del Zn se lleva a cabo por lavados sucesivos de HCl 5% (3x3ml), H₂O (3x3ml), acetona (3x3 ml) y Et₂O (3x3 ml).
- ⁵⁷ Guangcheng, L.; Cogan, A. C.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9913.
- ⁵⁸ El reactivo de Grignard se prepara a partir del bromuro en THF a reflujo, siguiendo el procedimiento habitual para la formación de un reactivo organomagnésico.
- ⁵⁹ Mabic, S.; Cordi, A. A. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 8861-8866.
- ⁶⁰ Jarboe, S. G.; Terrazas, M. S.; Beak, P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9627
- ⁶¹ Ko, C. H.; Jung, D. Y.; Kim, M. K.; Kim, Y. H. *Synlett*, **2005**, *2*, 304.

CAPÍTULO 6

Conclusiones.

En la presente Tesis Doctoral se ha estudiado al grupo sulfinilo bajo muy diferentes condiciones de reacción. Así, se ha demostrado que es capaz de actuar, desde posiciones remotas, en la síntesis altamente estereoselectiva de derivados fluorados enantiopuros a través de reacciones de adición iónica. Además se ha estudiado su papel como director en procesos radicálicos situado en una posición remota al centro de reacción, como es el caso del proceso *crossover* de adición radicalica conjugada seguida de protonación del enolato intermedio. También dirigiendo procesos de adición y sustitución vía radicalica desde el nitrógeno imínico de *N*-sulfiniliminas (inducción 1,2) y de sulfinamidas.

En los siguientes puntos se muestran las conclusiones específicas que afectan a los distintos procesos estudiados a lo largo de los diferentes capítulos que forman la Memoria.

1. Fluorobencilación estereocontrolada de vinil sulfonas y esteres α,β -insaturados.

Se ha demostrado que el carbanión monofluorobencílico estabilizado mediante un grupo sulfinilo en posición orto, dan reacciones de adición conjugada con vinilsulfonas y acrilatos β -arilsustituídos que transcurren con elevada diastereoselectividad. Los productos resultantes de estas adiciones constituyen excelentes trampolines para la preparación de compuestos de interés aprovechando la capacidad de transformación de los grupos sulfona y ester presentes. La importancia de esta metodología radica en la dificultad de preparación de derivados fluorados enantiopuros, con dos centros estereogénicos contiguos en los que el flúor esta directamente unido al centro bencílico.

2. Adición radicalica conjugada a (*S*)-1-metiliden-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]alcan-2-onas y a (*S*)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas.

En estas reacciones es importante la quelación con un ácido de Lewis ($\text{Yb}(\text{OTf})_3$) para conseguir buenos resultados. Los radicales alquílicos terciarios y el radical primario etilo dan la adición radicalica con buen rendimiento, lo que permite obtener por protonación iónica en condiciones de equilibrio, del enolato de boro formado en la adición, las correspondientes cetonas sustituidas en posición bencílica, que no son fáciles de obtener con alta diastereoselectividad por otros procedimientos como la alquilación iónica. Sin embargo, existen dificultades para la adición conjugada de radicales alquílicos no terciarios y también para la alilación de la posición bencílica con aceptores radicálicos. Se ha conseguido, en cambio, un método de adición radicalica al doble enlace, acoplado con la alilación del (*S*)-2-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]propenal, generando dos

centros estereogénicos con buenas diastereoselectividades y rendimientos, aunque el procedimiento solamente se puede hacer extensible a la adición de radicales terciarios o a la adición de etilo.

3. Síntesis de aminas ramificadas en posición α .

La adición intermolecular de radicales alquilo secundarios y terciarios a *N*-sulfiniliminas supone un método altamente compatible con un gran número de grupos funcionales en la imina. Esto, junto con la conocida facilidad de desprotección que presentan las sulfinamidas, permite concluir que se ha descrito un método sencillo, alternativo al de adición iónica, para preparar aminas libres ramificadas en posición α enantioméricamente puras.

4. Síntesis de benzosulfinamidas y sulfonamidas cíclicas sustituidas en posición 3.

Se ha llevado a cabo una síntesis efectiva de benzosulfinamidas y sulfonamidas cíclicas enantioméricamente puras sustituidas en posición 3, mediante sustitución homolítica intramolecular en el azufre sulfinílico con pérdida del resto *terc*-butilo. Se ha comprobado la compatibilidad de estos sistemas radicalicos con diferentes grupos funcionales, además se ha demostrado inequívocamente que se produce una inversión total de la configuración en el átomo de azufre sobre el que se realiza la sustitución homolítica, sin que se afecte la quiralidad del carbono en α al nitrógeno. Las benzosulfonamidas cíclicas se obtienen fácilmente por oxidación del sulfinilo.

Anexo I. Trabajos publicados.

El trabajo incluido en la Memoria ha dado lugar a la siguiente publicación:

1. Stereocontrolled Fluorobenzylation of Vinyl Sulfones and α,β -Unsaturated Esters Mediated by a Remote Sulfinyl Group. Synthesis of Functionalized Enantiomerically Pure Benzylic Fluorides. J. L. García Ruano, J. A. Fernández-Salas, M. Carmen Maestro. *J. Org Chem.* **2012**, *77*, 2893-2900.

Durante la realización del trabajo incluido en la Memoria, el doctorado ha participado en otros proyectos de investigación que han dado lugar a tres publicaciones, que no han sido incluidas en presente Tesis Doctoral por no guardan una estrecha relación con el resto del bloque que conforma la Memoria. Sin embargo, nos ha parecido conveniente recogerlas en un anexo ya que la investigación llevada a cabo en dos de ellas (**2** y **3**) pertenece al campo de la síntesis orgánica, al igual que la Tesis Doctoral.

2. Remote Stereocontrol Mediated by a Sulfinyl Group: Synthesis of Allylic Alcohols via Chemoselective and Diastereoselective Reduction of γ -Methylene δ -Ketosulfoxides. J. L. García Ruano, M. A. Fernández-Ibáñez, J. A. Fernández-Salas, M. Carmen Maestro, P. Márquez-López, M. M. Rodríguez-Fernández. *J. Org Chem.* **2009**, *74*, 1200-1204.

3. Remote stereocontrol by the sulfinyl group. DielsAlder reaction of cyclopentadiene with substituted (S)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)styrenes and (S)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl] vinyl ketones. M. Carmen Maestro, J. A. Fernández-Salas, J. L. García Ruano, O. O. Ramírez-Rodríguez, R. Araya-Maturana. *Tetrahedron*, **2012**, *68*, 4128-4137.

4. Reduction of Sulfonylimines with Raney Nickel. J. L. García Ruano, J. A. Fernández-Salas, M. Carmen Maestro, A. Parra. *Synthetic Communication*, **2012**, DOI: 10.1080/00397911.2011.594974.

Remote Stereocontrol Mediated by a Sulfinyl Group: Synthesis of Allylic Alcohols via Chemoselective and Diastereoselective Reduction of γ -Methylene δ -Ketosulfoxides

José L. García Ruano,* M. Ángeles Fernández-Ibáñez, José A. Fernández-Salas, M. Carmen Maestro,* Pablo Márquez-López, and M. Mercedes Rodríguez-Fernández

Departamento de Química Orgánica, Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

jose Luis.garcia.ruano@uam.es; carmen.maestro@uam.es

Received October 23, 2008



The efficiency of the sulfinyl group as a remote controller of the chemoselectivity and diastereoselectivity of the reduction of α,β -unsaturated α -[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl] substituted ketones **1** has been demonstrated in reactions carried out under NaBH_4 in the presence of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ as the chelating agent. The starting unsaturated ketones have been prepared from the corresponding 2-(*p*-tolylsulfinyl) benzyl alkyl (and aryl) ketones **2** by insertion of the methyldene group under modified Mannich conditions, exploiting ultrasound irradiation to obtain the aminomethylation adducts and silica gel treatment to produce its complete elimination. Desulfinylation of the reduction products yielded the corresponding vinyl carbinols with high enantiomeric purity.

Introduction

Chiral allylic alcohols are highly interesting targets¹ because of the stereocontrol exerted by the hydroxyl group in the functionalization of the double bond,² as well as their numerous synthetic applications.³ As a consequence, many efficient methodologies for preparing optically pure allylic alcohols have been developed in the past decades. Among them, included as the most important ones are kinetic resolution methods⁴ and mainly chemoselective reduction of α,β -unsaturated ketones.

Enantioselective processes have been reported with chiral catalysts, including both asymmetric hydrogenation⁵ and enzymatic⁶ procedures. In regard to reagents, boron hydrides have been the most frequently used,⁷ and a number of synthetic applications have appeared using this strategy as a key step.⁸ Despite the large attention devoted to these types of compounds, the number of reports concerning the synthesis of β -unsaturated- α,β -unsaturated allylic alcohols is rather limited.^{3e,4d,7c,h} It is mainly due to the larger tendency of these compounds to

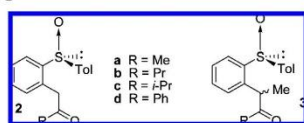
- (1) (a) Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1307. (b) Bauer, K.; Garbe, D.; Surburg, H. *Common Fragrance and Flavor Materials*; Wiley-VCH: Weinheim, 1997. (c) *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, 7th ed., electronic release; Wiley-VCH: 2008, Vol. 2, p 191. (2) (a) Adam, W.; Wirth, T. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 703. (b) Katsuki, T.; Martin, V. S. *Org. React.* **1996**, *48*, p 1. (c) Charette, A. B.; Marcoux, J.-F. *Synlett* **1995**, 1197. (3) (a) Parker, K. A.; Fokas, D. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 449. (b) Sousa, S. E.; O'Brien, P.; Pilgram, C. D. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8081. (c) Kazmaier, U.; Schneider, C. *Synlett* **1996**, 975. (d) Lu, X.; Zhu, G.; Wang, Z. *Synlett* **1998**, 115. (e) Corey, E. J.; Guzman-Perez, A.; Lazerwith, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11769. (4) (a) Gais, H.-J. In *Asymmetric Synthesis*; Christmann, M.; Braese, S., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2007, p 84. (b) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. In *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley-VCH: New York, 2000; p 231. (c) Dittmer, D. C.; Discordia, R. P.; Zhang, Y.; Murphy, C. K.; Kumar, A.; Pepto, A. S.; Wang, Y. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 718. (d) Gao, Y.; Hanson, R. M.; Klunder, J. M.; Ko, S. Y.; Masamune, H.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5765.

- (5) (a) Ohkuma, T.; Ikehira, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Synlett* **1997**, 467. (b) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417. (c) von Arx, M.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Mol. Catal. A* **1999**, *148*, 275. (6) Pollard, D. J.; Telari, K.; Lane, J.; Humphrey, G.; McWilliams, C.; Nidositko, S.; Salmon, P.; Moore, J. *Biotechnol. Bioeng.* **2006**, *93*, 674. (7) See for example: (a) Luche, J. L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601. (b) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226. (c) Komiya, S.; Tsutsumi, O. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, *60*, 3423. (d) Krishnamurthy, S.; Brown, H. C. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1197. (e) Singh, J.; Kaur, I.; Kaur, J.; Bhalla, A.; Kad, G. I. *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 191. (f) Zeynizadeh, B.; Yahyaie, S. *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.* **2004**, *59*, 699. (g) Kamal, A.; Sandbhor, M.; Shaik, A. A.; Sravanthi, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 2839. (h) Blake, A. J.; Cunningham, A.; Ford, A.; Teat, S. J.; Woodward, S. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 3586. (i) Hara, R.; Furukawa, T.; Horiguchi, Y.; Kuwajima, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9186. (j) Sato, T.; Kido, M.; Otera, J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 2254. (k) Chung, S.-K.; Kang, D.-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3027. (l) Simpson, A. F.; Szeto, P.; Lathbury, D. C.; Gallagher, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 673. (m) Ravikumar, K. S.; Baskaran, S.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5981. (n) Nutaitis, C. F.; Bernardo, J. E. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5629.

1200 *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200–1204

10.1021/jo802378s CCC: \$40.75 © 2009 American Chemical Society
Published on Web 12/29/2008

SCHEME 1



suffer other side reactions decreasing the yield (polymerization, or 1,4-addition) and the usually lower stereoselectivity observed for compounds lacking substituents at the β -position.^{3c} Additionally, kinetic resolution (enzymatic,⁹ chemoenzymatic,¹⁰ or chemical¹¹) of these nonencumbered allylic alcohols proceeds with poor enantiodiscrimination and sometimes provokes their isomerization to saturated ketones during the racemisation step (promoted by transition metals).¹⁰

In the course of our studies on asymmetric induction using remote chiral sulfoxides,¹² we reported the reduction of ketones **2a–d** and both epimers of **3a** (Scheme 1) with DIBAL and L-Selectride¹³ and their hydrocyanation with diethylaluminum cyanide.¹⁴ In most of the cases, the presence of stoichiometric quantities of the Lewis acid Yb(OTf)₃ proved to be essential to attain high yields and selectivities, as a result of the formation of stable chelated species with the metal joined to the sulfinyl and carbonyl oxygens,^{12,15} which are highly reactive and provide a strong facial discrimination toward the attack of nucleophiles. The excellent results obtained under catalyzed conditions prompted us to extend the scope of these 1,5-induction processes to substrates containing additional functionalities, compounds **1**, with the double bond conjugated with the carbonyl moiety, being one of the most interesting ones because they would give access to the corresponding enantiomerically pure α -phenyl-substituted allylic carbinols depicted in Figure 1.

The comparison of the results obtained in reduction of compounds **1** with those previously reported for compounds **2**^{13,14} would make it possible to evaluate how the structural modification involving the change of the benzyl carbon from tetrahedral to trigonal would influence the reduction of δ -ketosulfoxides. It would also be interesting to check whether the formation of chelated species with Lewis acids has any influence on the reactivity of the 1,4-additions to the enonic system, as much as it affects the conjugation.

We report herein our results concerning the preparation of 1-alkyl (or phenyl) 2-(2-*p*-tolylsulfinyl)phenyl prop-2-en-1-ones **1a–d** and their chemoselective and stereoselective carbonyl group reduction using modified Luche^{7a,b} conditions to obtain enantiomerically pure 2-aryl-2-methylenecarbinols.

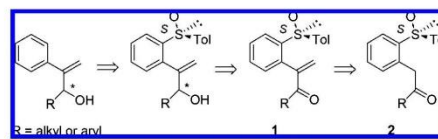


FIGURE 1. Retrosynthetic pathway of enantiomerically pure allylic carbinols.

Results and Discussion

As the starting compounds for preparing sulfinyl enones **1a–d** we have used 1-alkyl (or phenyl) 2-(2-*p*-tolylsulfinyl)phenyl ethanones, **2a–d**, whose synthesis has been reported recently.¹⁶ We first investigated their reactions with formaldehyde (1.2 equiv) and dimethylamine (1.2 equiv) in refluxing acetonitrile. After several hours of heating (17–24 h), the reactions afforded, along with the expected α -methyleneketones **1a–d**, the 1:1 diastereoisomeric mixtures of the corresponding ketoamines **4a–d**, which presumably acted as the precursors of **1a–d**. Conversion was high, but not complete (90–95%). In order to improve the conversion and decrease the reaction times, we explored different conditions and found that the best ones involved the use of a large excess of the reagents and heating of the mixture under ultrasonic radiation.¹⁷ These conditions were used to obtain the results indicated in Table 1. As we can see, the ratio of compounds **1**:**4** ranged between 1 and 9, mainly depending on the concentration of the starting product and the reaction time (see Table 1), which could be explained by assuming the formation of methyleneketones **1** from aminoketones **4** in the last step of the process. Initially, this ratio was really important because lower yields of methyleneketones **1a–d** were obtained for larger proportions of aminoketones **4a–d**, which are not recovered after chromatographic purification. However, when the crude reaction mixtures were stirred for 12 h with silica gel in dichloromethane at room temperature, we observed the complete disappearance of **4a–d** and the exclusive formation of **1a–d**, which could be isolated in very high yields (89–94%). Significantly, after this treatment, the yields of the unsaturated ketones **1a–d** were identical regardless of the composition of the starting mixtures (Table 1, entries 8–10).¹⁸

Once the procedure for preparing unsaturated ketones **1** was optimized, we studied their reduction into the corresponding allylic alcohols. Initially we studied the reduction of ketosulfoxide **1a** with several reagents (DIBAL, LiAlH₄, L-Selectride, NaBH₄, and NaBH₃CN) in THF or methanol as the solvents (Table 2).

Reaction with DIBAL resulted in moderate conversion, even with a large excess of the reagent. It did not afford allylic alcohol **5a** but ketone **6a**, resulting from the 1,4-conjugate reduction, as the major product (entry 1). A significant amount of compound **7a** resulting from the double addition was also obtained. The presence of Yb(OTf)₃ did not improve this result,

(8) (a) Hale, K. J.; Frigerio, M.; Manaviazar, S. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3791. (b) Yamamoto, T.; Hasegawa, H.; Hakogi, T.; Katsumura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5569.

(9) (a) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 7434. (b) Burgess, K.; Jennings, L. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6129.

(10) Bogár, K.; Hoyos Vidal, P.; Alcántara León, A. R.; Bäckvall, J.-E. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3401.

(11) Vedejs, E.; MacKay, J. A. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 535. (12) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Martín, M. R.; Martín Castro, A. M. In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T.; Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 55.

(13) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796.

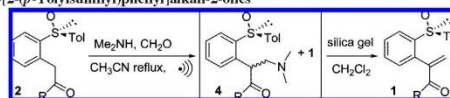
(14) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245.

(15) This high affinity of the sulfinyl oxygen for different Lewis acids had been repeatedly evidenced in many 1,2- and 1,3-asymmetric induction processes. See: (a) Carreño, M. C. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1717. (b) Fernández, I.; Khair, N. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3651. (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5559.

(16) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Aranda, M. T.; Fernández-Ibáñez, M. A.; Rodríguez-Fernández, M. M.; Maestro, M. C. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10067.

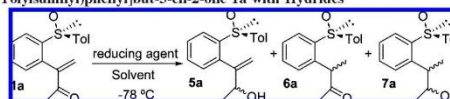
(17) (a) Peng, Y.; Dou, R.; Song, G.; Jiang, J. *Synlett* **2005**, *14*, 2245. For the use of ultrasound in synthetic organic chemistry, see: (b) Mason, T. J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 443. (c) Cravotto, G.; Cintas, P. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1902.

(18) Dienones resulting from a double Mannich reaction of the starting ketosulfoxides **2a** and **2b**, through their two active methylenes, can be obtained in good yield by increasing the reaction times (up to 6 days) and using 4.8 equiv of Me₂NH and 4.4 equiv of H₂CO.

TABLE 1. Methylenation of (S)-1-[2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyl]alkan-2-ones

| entry | substrate | Me ₂ NH/CH ₂ O equiv | ultrasound radiation (h) ^a | concn ^b | crude ratio ^c 1:4 | optimized yield of 1 ^d |
|-------|---------------------------|--|---------------------------------------|--------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 1 | 2a (Me) | 2.4/2.2 | 3 | 0.08 | 90:10 | 90 |
| 2 | 2a (Me) | 2.4/2.2 | 3 | 0.2 | 70:30 | |
| 3 | 2b (Pr) | 2.4/2.2 | 3 | 0.07 | 90:10 | 90 |
| 4 | 2b (Pr) | 2.4/2.2 | 3 | 0.15 | 47:53 | |
| 5 | 2c (<i>i</i> -Pr) | 2.4/2.2 | 4.5 | 0.07 | 80:20 ^e | |
| 6 | 2c (<i>i</i> -Pr) | 4.8/4.4 | 6 | 0.07 | 90:10 | 89 |
| 7 | 2c (<i>i</i> -Pr) | 4.8/4.4 | 6 | 0.17 | 55:45 | |
| 8 | 2d (Ph) | 2.4/2.2 | 4.5 | 0.15 | 80:20 | 94 |
| 9 | 2d (Ph) | 2.4/2.2 | 6 | 0.07 | 88:12 | 92 |
| 10 | 2d (Ph) | 4.8/4.4 | 6 | 0.07 | 88:12 | 94 |

^a Ultrasound radiation was applied at 1.5 h periods, with 10 min without radiation between periods. ^b Millimoles of **2a–d**/mL of acetonitrile. ^c Measured by ¹H NMR of the reaction crude. ^d Obtained by stirring the reaction crude with silica gel in CH₂Cl₂ for 12 h at rt. ^e 85% conversion.

TABLE 2. Reaction of (S)-1-[2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyl]but-3-en-2-one **1a** with Hydrides

| entry | reagent | equiv | Lewis acid | solvent | conv (%) ^b | ratio ^b | | |
|-------|----------------------|-------|----------------------|---------|-----------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------|
| | | | | | | 5a (A/B) ^c | 6a (A/B) ^c | 7a ^d |
| 1 | DIBAL ^a | 8 | | THF | 40 | | 60 (50/50) | 40 |
| 2 | DIBAL | 4 | Yb(OTf) ₃ | THF | 40 | | 100 (70/30) | |
| 3 | NaBH ₃ CN | 1.2 | Yb(OTf) ₃ | MeOH | 80 | | 60 (60/40) | 40 |
| 4 | NaBH ₃ CN | 1.2 | CeCl ₃ | MeOH | 60 | | 60 (60/40) | 40 |
| 5 | LiAlH ₄ | 1.2 | | THF | 100 | 40 (80/20) | 50 (50/50) | 10 |
| 6 | LiAlH ₄ | 1.2 | Yb(OTf) ₃ | THF | 50 | 10 (50/50) | 90 (55/45) | |
| 7 | L-Selectride | 2 | | THF | 100 | | 90 (60/40) | 10 |
| 8 | L-Selectride | 2 | Yb(OTf) ₃ | THF | 100 | | 85 (70/30) | 15 |
| 9 | NaBH ₄ | 1.2 | | MeOH | 100 | 10 (50/50) | 40 (80/20) | 50 |
| 10 | NaBH ₄ | 1.2 | Yb(OTf) ₃ | MeOH | 100 | 90 (98/2) | 10 (70/30) | |
| 11 | NaBH ₄ | 1.2 | CeCl ₃ | MeOH | 100 | 90 (60/40) | 10 (70/30) | |

^a Room temperature. ^b Measured by ¹H NMR of the reaction crude. ^c Diastereoisomeric ratio (by ¹H NMR). ^d Diastereoisomeric ratio has not been evaluated.

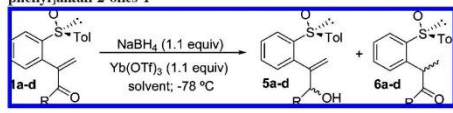
though conjugate reduction epimers were exclusively obtained in a poor diastereoisomeric ratio (entry 2). This behavior contrasts with that observed in reactions of DIBAL with ketosulfoxides **2a–d**, which evolved in a highly stereoselective way, especially in the presence of Yb(OTf)₃.¹³ Similar results were obtained with NaBH₃CN and Lewis acids such as Yb(OTf)₃ or CeCl₃ (entries 3 and 4). Total conversion was observed with LiAlH₄, but the major product was **6a** and the desired **5a** was obtained as a 80:20 mixture of diastereoisomers (entry 5). The addition of Yb(OTf)₃ (entry 6) reduced the proportion of **6a** in the reaction mixture and limited the conversion to 50%. Complete conversion was observed with L-Selectride, but the allylic alcohol was not detected (entries 7 and 8). Finally, we obtained the best results by using NaBH₄ in methanol as the reagent (entries 9–11). In the absence of Lewis acids, 1,4-conjugate addition is faster and compound **7a** was the major product (entry 9). However, the addition of Yb(OTf)₃ (entry 10) inverted the relative reactivity, and the reduction of the carbonyl was faster than the conjugate reduction, thus yielding the desired **5a** as the major product (**5a:6a** = 9:1) with an almost complete control of the stereoselectivity (dr 98:2),

which allowed us to obtain **5a** in 54% isolated yield, which was significantly increased to 71% when the reaction was carried out in THF as the solvent. The use of NaBH₄ in the presence of CeCl₃¹⁹ (entry 11) provided a similar chemoselectivity but very low diastereoselectivity (dr 60:40).

Once the best conditions to transform **1a** into allylic alcohol **5a** were found, ketosulfoxides **1b–d** were reduced with NaBH₄ in the presence of Yb(OTf)₃ at –78 °C. THF, acetonitrile, acetonitrile–methanol mixtures, and isopropanol were tested as the solvents, with the temperature ranging between –45 to –78 °C (depending on the solvent). The best results were obtained with methanol or THF, which provided a complete conversion at –78 °C in short reaction times (20–30 min) with high stereoselectivity and chemoselectivity favoring allylic alcohols **5a–d**.²⁰ Under these conditions, the major diastere-

(19) Miura, M.; Toriyama, M.; Motohashi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 1269.

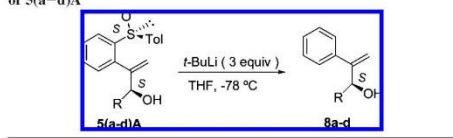
(20) It is worth of mentioning the appearance of the 1,4-adduct of methanol in the reaction mixture when the chelation time of the α-methylene ketone **1a** with the Lewis acid in methanol solution was increased up to 40 min prior to the addition of the reducing agent.

TABLE 3. Reduction of 1-Methylene-1-[2-(*p*-tolylsulfinyl)-phenyl]alkan-2-ones 1


| entry | compound | solvent | ratio ^a | | yield 5A (%) |
|-------|--------------------|---------|----------------------|----------------|--------------|
| | | | 5 (A/B) ^b | 6 ^c | |
| 1 | 1a (Me) | MeOH | 90 (98/2) | 10 | 54 |
| 2 | 1a (Me) | THF | 90 (95/5) | 10 | 71 |
| 3 | 1b (Pr) | MeOH | 85 (95/5) | 15 | 77 |
| 4 | 1b (Pr) | THF | 90 (97/3) | 10 | 72 |
| 5 | 1c (<i>i</i> -Pr) | MeOH | 80 (88/12) | 20 | |
| 6 | 1c (<i>i</i> -Pr) | THF | 90 (90/10) | 10 | 61 |
| 7 | 1d (Ph) | MeOH | 90 (100/0) | 10 | 62 |
| 8 | 1d (Ph) | THF | 100 (98/2) | 0 | 60 |

^a Measured by ¹H NMR of the reaction crude. ^b Diastereoisomeric ratio (by ¹H NMR). ^c Diastereoisomeric ratio not determined.

TABLE 4. Synthesis of Allylic Alcohols 8a–d by Desulfinylation of 5(a–d)A



| entry | compound | R | ee (%) | yield (%) |
|-------|----------|--------------|-----------------|-----------|
| 1 | 8a | Me | 92 ^a | 72 |
| 2 | 8b | Pr | 96 ^b | 60 |
| 3 | 8c | <i>i</i> -Pr | 97 ^a | 65 |
| 4 | 8d | Ph | 97 ^a | 83 |

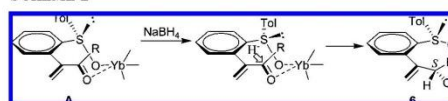
^a Determined by HPLC Chiralcel OD, 1 mL/min, 5% isopropanol/hexane. $\lambda = 254$ nm. ^b Determined by HPLC Chiralcel AD, 0.6 mL/min, 2% isopropanol/hexane. $\lambda = 254$ nm.

oisomer of the allylic alcohols 5a–d could be chromatographically purified and isolated in the yields indicated in Table 3.

Removal of the chiral auxiliary from 5(a–d)A allowed us to obtain enantiomerically pure allylic alcohols 8a–d and to establish their absolute configuration by chemical correlation. Reaction of 5dA with 3 equiv of *t*-BuLi (Table 4, entry 4) afforded the desired allylcarbinol 8d in 83% yield after chromatographic separation from the sulfur-containing byproduct, which was identified as racemic *tert*-butyl *p*-tolyl sulfoxide.^{13,21} With less than 3 equiv of *t*-BuLi only partial desulfinylation was observed. These optimized conditions were applied to remove the chiral auxiliary from compounds 5(a–c)A thus obtaining the allylic alcohols 8a–c in good yields (Table 4, entries 1–3).

The enantiomeric excesses (ee's) of the desulfinylated carbinols 8a–d, as well as their absolute configurations, were unequivocally established by HPLC with a chiral stationary phase (Table 4 and Supporting Information). Preparation of the required racemic allylic alcohols (\pm)-8a–d was performed by NaBH₄ reduction of the corresponding methyleneketones, which

SCHEME 2



in turn were obtained from benzyl alkyl (or phenyl) ketones under the same conditions indicated in Table 1 for sulfinyl ketones 2a–d.

Retention times for each enantiomer of compounds 8a and 8d, determined by using Chiralcel OD as a chiral column (see Supporting Information), were compared with those previously reported for these compounds.^{11,22} As in both cases the lowest retention times correspond to the *S* enantiomers, we assume the same behavior for compounds 8b and 8c. Taking into account that enantiomers 8a–d obtained by desulfinylation of compounds 5(a–d)A (Table 4) are those exhibiting the lowest retention time, we have assigned them the *S* configuration, which means that precursors 5(a–d)A must be (*S,S*). It is noteworthy that this is also the configuration of the major isomers obtained in DIBAL reductions of ketosulfoxides 2a–d in the presence of the Yb(OTf)₃,¹³ which suggests a similar stereochemical course.

Results indicated in Table 3 can be explained by assuming the formation of a chelated species A (Scheme 2), with the metal at the catalyst joined to the sulfinyl and carbonyl oxygens, as a previous step of the reduction. These chelates maintain the conjugation of the double bond with the aromatic ring but distort the planarity of the enonic system, which would explain the fact that the formation of the conjugate 1,4-addition product 6a, observed in reaction of 1a with NaBH₄ (Table 2, entry 9), was substantially diminished when the reaction was performed in the presence of Yb(OTf)₃ (Table 2, entry 10). The intermolecular attack of the hydride to the less hindered face of conformation A²³ also accounts for the (*S,S*) configuration of the major products obtained in these reactions (Scheme 2).²⁴

As a conclusion, we have proved the efficiency of the sulfinyl group as a remote chiral inducer in the reduction of α -aryl, α -methylene ketones with NaBH₄ in the presence of Yb(OTf)₃, according to a 1,5-asymmetric induction process. These reductions also take place with high chemoselectivity, affording the sulfinylated allylic alcohols in good yields. The synthesis of the starting α -methylene ketones evolves in excellent yield by a Mannich reaction mediated by ultrasound radiation and a silica gel treatment, essential to produce complete elimination of the aminomethylation intermediates. Removal of the chiral auxiliary by reaction with *t*-BuLi provides an excellent route to prepare optically pure α -styryl alkyl (or aryl) allylic alcohols.

Experimental Section

Methylenation of (*S*)-1-[2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyl]alkan-2-one (1a–d). General Procedure. A sealed tube containing mixture of a 40% solution of Me₂NH (2.4–4.8 equiv) in H₂O and a 37% aqueous solution of HCHO (2.2–4.4 equiv) in acetonitrile

(21) For a similar behavior of other diaryl sulfoxides, see: (a) Arroyo, Y.; Meana, A.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* 2005, 70, 3914. (b) Arroyo, Y.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* 2007, 72, 1035. (c) Furukawa, N.; Ogawa, S.; Matsumura, K.; Fujihara, H. *J. Org. Chem.* 1991, 56, 6341. (d) Clayden, J.; Mitjans, D.; Youssef, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5266.

(22) Chai, Z.; Liu, X.-Y.; Zhang, J.-K.; Zhao, G. *Tetrahedron: Asymmetry* 2007, 18, 724.

(23) The approach of the borohydride to the opposite face, which would yield compounds 6(a–d)B, is hindered by the substituents at Yb.

(24) The Posner model has been invoked to explain the stereoselectivity of the reduction of α -alkylidene- β -ketosulfoxides: (a) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Hulce, M.; Frye, L. L. *J. Am. Chem. Soc.* 1982, 104, 4180. (b) Posner, G. H.; Mallamo, J. P.; Miura, K. *J. Am. Chem. Soc.* 1981, 103, 2886.

JOC Article

Ruano et al.

(0.07–0.08 M) was partially submerged to the solvent level in the ultrasound unit at room temperature for 5 min. A solution of the corresponding (*S*)-1-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl]alkan-2-one **2a–d** in acetonitrile was added, and the mixture was sonicated and heated at 85 °C in periods of 1.5 h (the number of periods of sonication, number of equivalents, and concentration are indicated in each case). The reaction was quenched with water, the organic layer was separated, and the aqueous layer was extracted with EtOAc. The combined organic extracts were dried with anhydrous MgSO₄, and the solvent was evaporated. The crude mixture was stirred at room temperature with silica gel and CH₂Cl₂ for 12 h, and the solvent was removed and purified by flash column chromatography, eluting with hexane/EtOAc (2:1).

(*S*)-2-[2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyl]but-3-en-2-one (1a). Compound **1a** was obtained from compound **2a** (0.37 mmol, 100 mg), following the general procedure for methylenation (2.4 equiv of Me₂NH and 2.2 equiv of CH₂O, 0.08 M in acetonitrile) with two periods of sonication (3 h). Yield: 90%. $[\alpha]_D^{20} = -89$ (c 1.0, CHCl₃). IR (film): 2996, 1683, 1035, 749 cm⁻¹. ¹H NMR: 7.80 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.55–7.40 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (dd, *J* = 7.5 Hz, *J* = 1.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.32 (s, 3H). ¹³C NMR: 197.9, 146.6, 144.3, 141.5, 141.0, 136.9, 131.1, 130.3, 130.1, 129.8, 129.6, 125.9, 125.6, 26.3, 21.4. MS (FAB⁺) *m/z* 285 [M + 1]⁺ (100), 241 (13), 91 (23). HRMS [M + 1]⁺: calcd for C₁₇H₁₇O₂S 285.0949; found 285.0936.

Reduction with NaBH₄/Yb(OTf)₃. General Procedure. A solution of sulfoxide **1a–d** (0.7 mmol) (0.14 M in THF or 0.08 M in MeOH, indicated in each case) and Yb(OTf)₃ (0.77 mmol, 1.1 equiv) was stirred at room temperature for 30 min. Then NaBH₄ (0.77 mmol, 1.1 equiv) was added slowly to the cooled solution at –78 °C. The resulting mixture was stirred for 30 min at this temperature, quenched with saturated aqueous NH₄Cl solution, extracted with CH₂Cl₂ (3 × 5 mL), and dried over anhyd MgSO₄. The solvent was evaporated and the product purified by flash column chromatography.

[2*S*,(*S*)]-3-[2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyl]but-3-en-2-ol (5aA). Compound **5aA** was obtained from compound **1a**, following the general procedure for reduction in THF. It was isolated diastereoisomerically pure, as a colorless oil, by flash column chromatography, eluting with hexane/EtOAc (2:1). Yield: 71%. $[\alpha]_D^{20} = -52.1$ (c 2.0, CHCl₃). IR (film): 3386 (br), 2927, 1640, 755 cm⁻¹. ¹H NMR:

7.80 (m, 1H), 7.55–7.40 (m, 4H), 7.22 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (m, 1H), 5.53 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.65 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.65 (br s, 1H, OH), 2.37 (s, 3H), 1.22 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H). ¹³C NMR: 150.5, 143.3, 141.5, 141.4, 139.7, 131.0, 130.3, 129.8, 128.5, 125.8, 125.7, 116.5, 70.7, 22.3, 21.4. MS (FAB⁺) *m/z* 287 [M + 1]⁺ (100), 286 (24). HRMS [M + 1]⁺: calcd for C₁₇H₁₉O₂S 287.1106; found 287.1104.

C–S Bond Cleavage. General Procedure. To a solution of the corresponding hydroxysulfoxide **5(a–d)A** (0.237 mmol, 1 equiv) in THF (1.5 mL) under argon at –78 °C was added a solution 1.7 M in heptane of *tert*-butyllithium (0.713 mmol, 3 equiv). The reaction was stirred for 20 min and then hydrolyzed with a saturated aqueous solution of NH₄Cl. The aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 2 mL). The organic layers were combined and dried over MgSO₄, the solvent was evaporated, and the crude mixture purified by flash column chromatography, eluting with hexane/AcOEt 10:1.

(*S*)-3-Phenylbut-3-en-2-ol (8a).^{9b} Compound **8a** was obtained from compound **6a**, following the general procedure for C–S bond cleavage. It was isolated by flash column chromatography as a colorless oil. Yield: 72%. The ee was determined by HPLC¹¹ (Chiralcel OD, 1 mL/min, 5% *i*-PrOH/hexane, λ = 254 nm, *t*_R = (*S*) 8.7 min, (*R*) 11.3 min), 92% ee. lit.^{9b} [95% ee, $[\alpha]_D^{20} = 34.2$ (c 1.77, CHCl₃)]. IR (film): 3386 (br), 2978, 1216, 755 cm⁻¹. ¹H NMR: 7.42–7.27 (m, 5H), 5.36 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.82 (m, 1H), 1.68 (br s, 1H, OH), 1.33 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H). ¹³C NMR: 153.1, 139.9, 128.4, 127.6, 126.8, 111.6, 69.5, 22.6. MS (EI) *m/z*: 148 (35), 130 (84), 115 (88).

Acknowledgment. This investigation has been supported by DGICYT (Grant CTQ2006-06741) and Comunidad Autónoma de Madrid (CCG07-UAM/PPQ-1849). M.A.F.-I. is indebted to the Comunidad Autónoma de Madrid for a predoctoral fellowship.

Supporting Information Available: Experimental data of compounds **1b–d**, **5(b–d)A**, and **8b–d**, HPLC parameters of racemic allylic alcohols (\pm)-**8a–d**. ¹H and ¹³C NMR spectra of compounds **1a–d**, **5(a–d)A** and **8b**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

JO802378S



Remote stereocontrol by the sulfinyl group. Diels–Alder reaction of cyclopentadiene with substituted (*S*)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)styrenes and (*S*)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl] vinyl ketones

M. Carmen Maestro^{a,*}, José Antonio Fernández-Salas^a, José L. García Ruano^a, Oney O. Ramírez-Rodríguez^{a,b}, Ramiro Araya-Maturana^b

^a Departamento de Química Orgánica (C-1), Universidad Autónoma de Madrid, Cantoblanco, 28049 Madrid, Spain

^b Departamento de Química Orgánica y Físico-Química, Universidad de Chile, Casilla 233, Santiago 1, Chile

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 January 2012

Received in revised form 22 March 2012

Accepted 28 March 2012

Available online 4 April 2012

Keywords:

Remote asymmetric induction

Homochiral sulfoxide

Asymmetric Diels–Alder

Chiral styrene

Chiral enone

Furan conjugated addition

ABSTRACT

The ability of a homochiral sulfinyl group at the dienophile to act as a remote stereocontrol inductor in the Diels–Alder reaction with cyclopentadiene has been evaluated. High pressure conditions were required for the reactions of (*S*)-2-(*p*-tolylsulfinyl)styrenes **3–5** (*E*-1,2-disubstituted double bond) and **6–8** (1,1-disubstituted double bond). A good facial selectivity and total *endo* selectivity were attained with 1,1-disubstituted dienophiles, though the 1,2-disubstituted ones afforded poorer results. In contrast, (*S*)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl] vinyl ketones **9–11** reacted readily at low temperature (–40 °C) with complete *endo* selectivity and high facial selectivity in the presence of Yb(OTf)₃ as a chelating reagent of sulfinyl and carbonyl oxygen atoms. Concerning furan reactions, β-trifluoromethyl enone **14** afforded Diels–Alder adducts with high facial selectivity in the presence of the Lewis acid, but β-non-substituted enones **9** and **12** yielded products of furan conjugate addition to the double bond.

© 2012 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

The generation of asymmetric centers with a high control of the stereoselectivity constitutes an important goal in organic synthesis. In this context, the Diels–Alder reaction¹ has always been considered as indispensable for the construction of cyclohexane frameworks in a regio- and stereochemically defined manner, being possible to control the absolute configuration of cycloadducts as it has been exemplified by the use of chiral auxiliaries (bonded to the dienophile² or the diene³ moieties), chiral Lewis acid catalysts⁴ or organocatalysts,⁵ and even with chiral solvents.⁶ Among the asymmetric inductors profusely employed in Diels–Alder reaction, the sulfinyl group plays a preponderant role.⁷ On the other hand, the application of modern synthetic techniques, as microwave activation,^{8,9} sonication¹⁰ or high pressure,¹¹ sometimes combined with solvents as water,^{8b,10b,12} fluororous media,^{11b} ionic liquids^{8b,10a,13} or supercritical CO₂,¹⁴ allows to increase the reaction rate or to obtain better selectivities.

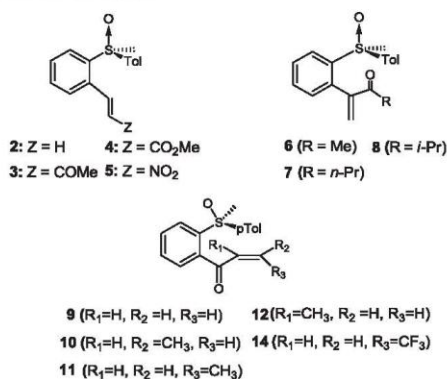
Some years ago we initiated a program to investigate the efficiency of the sulfinyl group to control the stereoselectivity of

reactions taking place at remote positions.^{7a} We have mainly studied 1,4-asymmetric induction processes controlled by the sulfinyl group at the nucleophilic moiety,^{15,16} and we have observed that these reactions proceed with an almost complete control of the stereoselectivity. Besides, in the presence of Yb(OTf)₃, an excellent result was also obtained in 1,4-¹⁷ and 1,5-asymmetric induction processes¹⁸ being the sulfur function at the electrophile, usually a carbonyl compound. The efficiency of this catalyst seems to be due to the formation of stable chelated species with the sulfinyl and carbonyl oxygen atoms, which are highly reactive and show a strong facial discrimination toward the attack of nucleophiles. On the other hand, hetero Diels–Alder reactions of oxygenated dienes with (*S*)-2-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl]acetaldehyde (**1**) provided sulfinyl dihydropyranones¹⁹ with a high level of *trans* selectivity in the presence of Yb(OTf)₃, according to a 2 step mechanism involving the Mukaiyama's type reaction where chelated species formed from the aldehyde and the Lewis acid are acting as electrophiles.

Taking into account our experience in asymmetric cycloaddition reactions mediated by sulfoxides,^{7a,20,21} as well as in the use of the sulfinyl group at 2-*p*-tolylsulfinylphenyl moiety as remote chiral inducer of many nucleophilic additions,¹⁶ we wondered the possible influence of this moiety on the stereoselectivity of the

* Corresponding author. E-mail address: carmen.maestro@uam.es (M.C. Maestro).

Diels–Alder reactions of double bonds containing it,^{19,22} being 2-*p*-tolylsulfinyl styrene (**2**) our model substrate. However, as this compound is presumably a bad dienophile, we decided to incorporate EWG (electron withdrawing groups) to different positions of the double bond. In this sense, we have also studied 1,2-disubstituted *E*-sulfinylstyrenes **3–5**, and 1-acylstyrenes **6–8** (Scheme 1), differing in the relative position of the CO and SO groups. Finally, sulfinylated vinyl arylketones **9–12** and **14**, with the arylsulfinyl group no directly joined to the dienophilic system, complete the series of compounds whose behavior in their Diels–Alder reactions with cyclopentadiene have been studied and described in this paper.



Scheme 1. Dienophiles studied in this paper.

2. Results and discussion

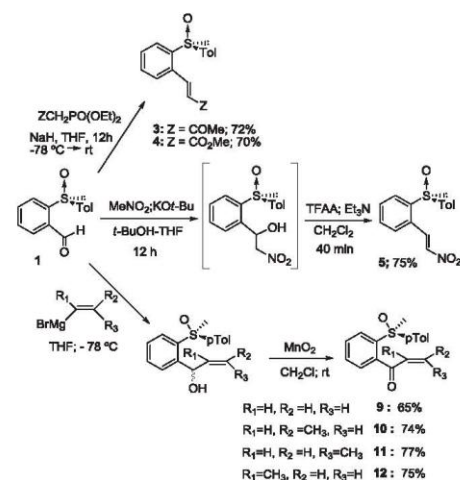
The synthesis of compounds **2**²³ and **6–8**^{18d} had been previously reported. The (*S*)-2-*p*-tolylsulfinyl benzaldehyde¹⁷ was used as starting material for the rest of dienophiles considered in this paper. Enantiomerically pure compounds **3** and **4** resulted by its reaction with the corresponding diethyl phosphonate, whereas nitroaldol reaction was used to synthesize **5** (see Scheme 2). Finally, **9–12** were prepared by reaction of the aldehyde with the corresponding vinyl magnesium bromide and further oxidation of the resulting diastereoisomeric mixtures of alcohols with MnO₂ at rt (Scheme 2).

A different approach, consisting in the aldolic condensation under acidic conditions of the trifluoroacetaldehyde aminal²⁴ with the silylenol ether derived from (*S*)-2-*p*-tolylsulfinylphenyl-ethanone²⁵ **13**, was used to prepare the trifluoromethyl ketone **14** (Scheme 3).

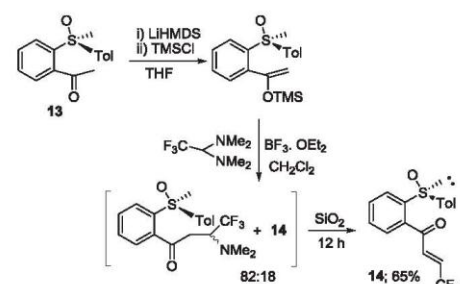
Reactions of the 2-*p*-tolylsulfinyl styrene **2** were unsuccessful in all the studied conditions. Reactions of compounds **3–5** with cyclopentadiene, performed under multiple conditions (reaction time, temperature, and Yb(OTf)₃ as Lewis acid), were also unsuccessful. Thus we studied the influence of high pressure conditions.¹¹

Reactions of **3–5** were carried out in acetonitrile at room temperature with 10 equiv of cyclopentadiene in a high pressure apparatus at 8.2 kbar. The obtained results are depicted at Table 1.

In the absence of a Lewis acid, the cycloaddition of sulfinylketone **3** needs two days to completion and proceeds with good yield but very low stereoselectivity (*endo*–*exo* and facial). The presence of Yb(OTf)₃ as Lewis acid substantially increases the reactivity (only 10 min were needed to completion) but has scarce



Scheme 2. Synthesis of (*S*)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)styrenes **3–5** and (*S*)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl] vinyl ketones.



Scheme 3. Synthesis of *E*-(*S*)-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl] trifluoromethyl vinyl ketone.

Table 1
Reaction of sulfinylstyrenes **3**, **4** and **5** with cyclopentadiene at 8.2 kbar

| Entry | Dienophile | Yb(OTf) ₃ (equiv) | Time (h) | Adduct (endo/exo) ^a | endo A/B | Yield (%) ^b |
|-------|------------|------------------------------|---------------------|--------------------------------|----------|------------------------|
| 1 | 3 | — | 48 | 15 (67/33) | 55/45 | 78 |
| 2 | 3 | 1 | 10 min | 15 (40/60) | 67/33 | 80 |
| 3 | 4 | — | 3+3+12 ^c | 16 (70/30) | 35/65 | 80 |
| 4 | 4 | 1 | 3+3+12 ^c | 16 (70/30) | 75/25 | 90 |
| 5 | 5 | — | 6.5 | 17 (100/0) | 60/40 | 90 |
| 6 | 5 | 1 | 4 | 17 (100/0) | 64/36 | 91 |

^a Measured by ¹H NMR.

^b Global yield.

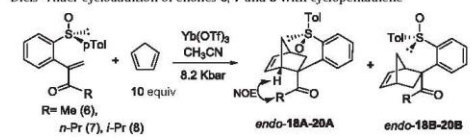
^c Cyclopentadiene (10 equiv) were added after each period.

positive influence on both types of selectivity, being the predominance of the *exo* adducts the most relevant feature of these reactions. Similar behavior was observed in reactions with the ester derivative **4** (Table 1, entries 3 and 4). The best stereoselective behavior was showed by the nitro functionalized dienophile **5** (Table 1, entries 5 and 6), that exclusively affords *endo* adducts, but with poor facial selectivity. Reactivity and sense of the facial selectivity for *endo* adducts are not significantly increased by the catalyst.

Separation of the *endo* and *exo* adducts was possible in all the cases, as well as *endo-15A* and *endo-15B*. *endo* and *exo* adducts are clearly differentiated by NOESY experiments and vicinal *J* values of head-bridge protons. The classification as *endo* adducts of the two inseparable major diastereoisomers of adduct **16** as well as those of adduct **17**, was effected by *m*-CPBA oxidation of the mixture of sulfoxides into a mixture of the corresponding enantiomeric sulfones (undistinguished by ¹H NMR). The absolute configuration for the *endo* adducts was based in the unequivocal assignment of compound *endo-15A*, performed by X-ray diffraction studies,²⁶ and the comparison of the chemical shifts of the olefinic protons of the *endo-15-17* adducts, resonating at lower field than those corresponding to the *endo A* structures.

We then studied the reactivity of the 1,1-disubstituted alkenes **6-8**, with a presumably better relative arrangement of the carbonyl and sulfinyl groups to become chelated by the Lewis acid [this chelation had been proposed to explain the stereoselective reduction with NaBH₄ in the presence of Yb(OTf)₃^{18d}]. Reactions of ketones **6** (*R*=Me), **7** (*R*=*n*-Pr) and **8** (*R*=*i*-Pr) with cyclopentadiene were unsuccessfully attempted in acetonitrile under thermal and catalytic [Yb(OTf)₃] conditions, making necessary the use of high pressure conditions (8.2 kbar) to obtain the corresponding adducts. The results for complete conversion of the dienophile are shown in Table 2.

Table 2
Diels–Alder cycloaddition of enones **6**, **7** and **8** with cyclopentadiene



| Entry | Dienophile | Yb(OTf) ₃ (equiv) | Time (h) | Adduct | <i>endo</i> A/B ^a | Yield ^b (%) |
|-------|------------|------------------------------|----------|-----------|------------------------------|------------------------|
| 1 | 6 | — | 3 | 18 | 86/14 | 75 |
| 2 | 6 | 1 | 6.5 | 18 | 93/7 | 79 |
| 3 | 7 | — | 3 | 19 | 90/10 | 73 |
| 4 | 7 | 1 | 6.5 | 19 | 90/10 | 73 |
| 5 | 8 | — | 3 | 20 | 83/17 ^c | — |
| 6 | 8 | 1 | 6.5 | 20 | 90/10 | 83 |

^a Measured by ¹H NMR.

^b Yield of the major *A* adduct.

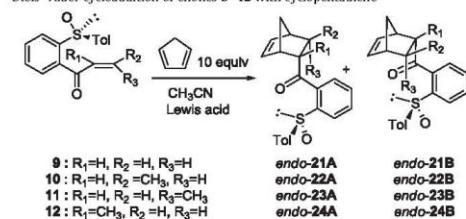
^c A 30% of an *exo* adduct was also obtained.

The *endo* structure assigned to compounds **18-20** was based on the NOESY experiment carried out with adduct **18A**, that suggest the existence of n.o.e. effect between the *R* group and the head-bridged hydrogen, only understandable with the acetyl group placed at *endo* position. The assignment of the adducts as belonging to the series *A* or *B* was effected by comparison of ¹H NMR chemical shifts of both olefinic protons, with closer values in adducts *B* than in *A* ones. Finally, the absolute configuration, which is not unequivocal, was deduced from the mechanistic model proposed for these reactions (see later).

Two main conclusions can be obtained from the results at Table 2, the complete *endo* selectivity²⁷ (with the sole exception of enone **8** without Yb(OTf)₃, entry 5) and the high facial selectivity, both scarcely dependent of the presence of the Lewis acid.

The results obtained from Diels–Alder reaction of enones **9-12** with cyclopentadiene are depicted in Table 3. Contrasting with the previously studied ketones, these enones are good dienophiles and react with cyclopentadiene at atmospheric pressure, even at -40 °C. Complete *endo* selectivity was attained from **9-11**, whereas the *exo* adducts were also obtained in reactions, catalyzed or not, from compound **12** (entries 10 and 11). In all the cases, very low (<10%) facial selectivity was observed in the absence of Lewis acid (Table 3, entries 1, 3, 6 and 10), but the presence of Yb(OTf)₃ improves it very much with monosubstituted (**9**) and (*E*)-disubstituted (**10**) ketones (Table 3, entries 2 and 5), being the influence less significant with (*Z*)-disubstituted (**11**) and gem-disubstituted (**12**) ketones (entries 9 and 11). This improvement suggests the formation of a stable chelate, with the Lewis acid associated to the sulfinyl and carbonyl oxygen atoms, restricting the conformational preferences of the dienophile and thus increasing the stereoselectivity (see later).

Table 3
Diels–Alder cycloaddition of enones **9-12** with cyclopentadiene



| Entry | Dienophile | Yb(OTf) ₃ equiv | Time (h) | Temp (°C) | <i>endo</i> A/B ^a | Yield ^b (%) |
|-------|------------|----------------------------|----------|------------------|--------------------------------|------------------------|
| 1 | 9 | — | 1 | -40 | 21 (55/45) | 86 ^c |
| 2 | 9 | 1.2 | 10 min | -40 | 21 (96/4) | 94 |
| 3 | 10 | — | 12 days | rt | 22 (55/45) | — |
| 4 | 10 | 1.2 | 23 | -10 | 22 (93/7) | 83 |
| 5 | 10 | 1.2 | 72 | -40 | 22 (96/4) | 85 |
| 6 | 11 | — | 14 days | rt | 23 (53/47) | — |
| 7 | 11 | 1.2 | 3 | rt | 23 (80/20) | — |
| 8 | 11 | 1.2 | 36 | -10 | 23 (85/15) | 75 |
| 9 | 11 | 1.2 | 48 | -40 | 23 (85/15) | — |
| 10 | 12 | — | 14 days | rt | 24 (50/50) ^d | — |
| 11 | 12 | 1.2 | 96 | -40 ^e | 24 (75/25) ^f | 80 ^c |

^a Measured by ¹H NMR.

^b Yield of the major *A* adduct.

^c Global yield.

^d A 40% of an *exo* adduct was obtained.

^e No reaction in 48 h at -78 °C.

^f A 20% of an *exo* adduct was obtained.

Configurational assignment of these adducts was also performed by ¹H NMR (see S. I.) and then, confirmed by X-ray diffraction²⁶ in the case of the adduct *endo-21A*.

The good results obtained in reactions of sulfinylketones **9-12** and cyclopentadiene, prompted us to study their reactions with other less reactive dienes, as 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene, furan, 2-methylfuran and 2,5-dimethylfuran. The first reactions were performed with 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene, with the aim of determining their regioselectivity (see Table 4). Then, *E*-enone **10** reacted at rt with 5 equiv of the above diene, in the presence of

Table 4
Diels–Alder cycloaddition of enones **10**, **11** and **14** with 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene

| Entry | Dienophile | Time (h) | Temp (°C) | Adduct (endo/exo) ^a | Yield ^b (%) |
|-------|------------|----------|-----------|--------------------------------|------------------------|
| 1 | 10 | 40 | rt | 25 (75/25) | 70 (48) ^c |
| 2 | 11 | 40 | rt | 25 (75/25) | 68 |
| 3 | 14 | 20 | −30 | 26 (70/30) ^d | — |
| 4 | 14 | 8 | rt | 26 (60/40) | 75 |

^a Measured by ¹H NMR.

^b Global yield.

^c Yield of the major *endo* adduct.

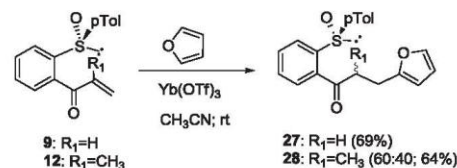
^d A 40% of conversion was attained.

a stoichiometric quantity of ytterbium triflate as Lewis acid catalyst, to yield a 75:25 diastereoisomeric mixture of the adducts **25**, although 40 h were necessary to complete the cycloaddition (Table 4, entry 1). The obtained adducts were easily separated by flash-column chromatography to afford a 48% of the major diastereomer. Identical conditions were applied to the reaction of the methoxy diene with the *Z*-enone **11** and, surprisingly, the same adducts **25**, also in 75:25 ratio, were obtained (Table 4, entry 2). This result clearly indicated that an isomerisation from *Z*-enone **10** to *E*-enone **11** was occurring during the cycloaddition,²⁸ which is much easier for the *E*-isomer **10**. Taking into account that *Z*–*E* equilibration is not observed in reactions with cyclopentadiene, it must be a consequence of the lower reactivity of the 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene, requiring higher temperatures and longer reaction times (compare Tables 3 and 4), and facilitated by the presence of the Lewis acid. The reaction of this diene with the more reactive trifluoromethyl derivative **14**, under the same experimental conditions used with **10** and **11**, yielded a 60:40 mixture of the diastereoisomeric adducts **26** (Table 4, entry 4). Stereo-selectivity was slightly larger by decreasing the temperature (a 70:30 diastereoisomeric mixture was obtained at −30 °C, Table 4, entry 3) though the conversion was only a 40% for a reaction time of 20 h.

We must remark that the two adducts formed in the reactions of methoxycyclohexadiene (both exhibiting the regiochemistry expected from the orientation rules) result in its *endo* and *exo* approach to the less hindered face of the dienophile, whereas those formed with cyclopentadiene are the result of the *endo* approach to both diastereotopic faces.²⁹

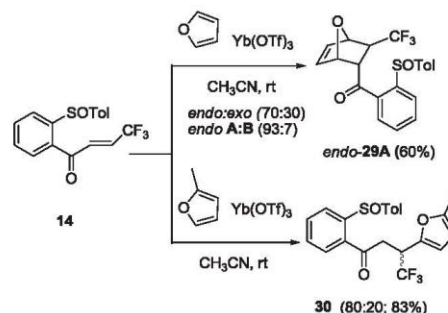
Reactions with the furan presented a special interest due to the profuse applicability of the obtained adducts.³⁰ However, it is less reactive than the cyclopentadiene and its reactions with **10** and **11** were unfruitful. Reactions of furan with **9** and **12** at room temperature in the presence of the Lewis acid exclusively yielded the Friedel–Crafts alkylation products **27** and **28**³¹ (Scheme 4).

The only cycloadduct obtained with furan resulted in its reaction with the trifluoromethyl derivative **14** affording the Diels–Alder products with an excellent facial selectivity but only moderated *endo* selectivity, as it was the case with methoxycyclohexadiene. The easy separation of the reaction mixture allowed the preparation of the diastereomerically pure major component, *endo*-**29A**,³² in 60% yield (Scheme 5). Its structure was unequivocally assigned by X-ray diffraction studies²⁶ and resulted to be identical to that of the major adducts obtained from **8**–**11** with cyclopentadiene.



Scheme 4. Conjugated addition reactions of furan to enones **9** and **12** in the presence of Yb(OTf)₃.

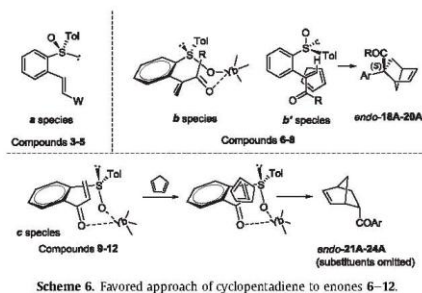
Reaction of the enone **14** with the symmetric 2,5-dimethylfuran does not work, even under forced experimental conditions (reflux with 10 equiv of the diene). Finally, the reaction of **14** with 2-methylfuran at rt cleanly afforded a 80:20 diastereoisomeric mixture of the corresponding Friedel–Crafts alkylation products **30** (Scheme 5).



Scheme 5. Reactions of trifluoromethyl substituted enone **14** with furan and 2-methylfuran in the presence of Yb(OTf)₃.

Results obtained in Table 1 indicate that the only influence of the Lewis acid on the reaction course is related to the increase of reactivity, which remains very low in any condition. The *endo* selectivity observed in the absence of Lewis acid is a consequence of the lower *endo*-directing character of the 2-*p*-tolylsulfinylphenyl group with respect to that of the electron withdrawing one (W), which is very large in the case of NO₂. The association of the catalyst to the substituents is not able to produce chelated species, probably due to the long distance existing between the sulfinyl and the W group adopting the *trans* arrangement (**a** in Scheme 6). In accordance with the results observed in Table 2, indicating that the facial selectivity is not modified by the presence of the Yb(OTf)₃, we must conclude that the evolution of the reaction through the chelated species like **b** (Scheme 6) is highly improbable, despite the distance between the sulfinyl and carbonyl oxygen atoms in compounds **6**–**8** would allow their formation. The instability of species **b** provoked by the lost of conjugation and/or their low reactivity due to the steric destabilization of the approaches of the cyclopentadiene to both diastereotopic faces (the plane containing the CO group is orthogonal to that of the double bond), would explain this fact. The *endo* approach of the cyclopentadiene to the less hindered face of the presumably most stable non-chelated conformation **b'** (Scheme 6) would explain the formation of adducts *endo*-**18A**–**20A** (Table 2) as the major ones in these reactions. Finally, the chelated forms from compounds **8**–**12** and **14** (*R*₁, *R*₂ y *R*₃ have not been represented in Scheme 6) will adopt the chair-like conformation **c** with the CO conjugated with the double bond, but orthogonal to the

aromatic ring. The lower face of the double bond will be hindered by the sulfinyl group, and then, the favored approaches of cyclopentadiene (Table 3) and furan (Scheme 5) will take place to the upper face, affording essentially compounds *endo*-21A–24A and *endo*-29A, respectively.



Scheme 6. Favored approach of cyclopentadiene to enones 6–12.

In summary, we have demonstrated that a 2-*p*-tolylsulfinyl-phenyl moiety at the dienophile is able to control the facial selectivity of the Diels–Alder reactions when the sulfinyl oxygen atom can interact, via a chelation agent as the Yb(OTf)₃, with another electron withdrawing group present at the double bond.

3. Experimental section

3.1. General methods

Melting points were determined using a Gallenkamp apparatus in open capillary tubes. The IR spectra were recorded on a Bruker Vector 22 spectrometer and the frequencies are given in cm^{−1}. NMR spectra were acquired on a Bruker AC-300 instrument at 300 and 75.5 MHz for ¹H and ¹³C NMR, respectively. Chemical shifts (δ) are reported in parts per million relative to residual solvent signals (CHCl₃, 7.26 ppm for ¹H NMR, CDCl₃, 77.0 ppm for ¹³C NMR spectra). ¹³C NMR spectra were acquired on a broad-band decoupled mode. Optical rotations were measured on a Perkin–Elmer 241 polarimeter. Microanalyses were carried out on a LECO CHNS-932. High resolution mass spectra were obtained by ESI⁺ (MeOH+0.1% formic acid) with a QSTAR (Applied Biosystems) apparatus. Silica gel 60 (230–400 mesh ASTM) and DC-Alufolien 60 F254 were used for flash-column chromatography and analytical TLC, respectively. All reactions were carried out in anhydrous solvents. THF was dried with molecular sieves. *i*Pr₂NH was distilled from KOH. Freshly distilled cyclopentadiene was always used. Other commercially available starting materials were used without purification. *n*-BuLi (2.5 M solution in hexanes) was purchased from Aldrich. Reactions under high pressure conditions were carried out using Unipress Equipment 1011V. Synthesis of compounds **1**, **17**, **23**, **6**, **7**, **18d**, **8**, **18d** and **13**²⁵ have been previously described.

3.2. Synthesis of styrenes 3–5

To a solution of NaH (4.17 mmol) in anhydrous THF (10 mL) was added the corresponding phosphonate (4.17 mmol). The resulting mixture was stirred for 30 min at rt under argon atmosphere. The solution was cooled at −78 °C, and sulfinyl aldehyde **1** (3.8 mmol) in THF anhydrous (5 mL) was added via

syringe. The resulting solution was stirred for 12 h at room temperature and then, the reaction mixture was hydrolyzed (saturated NH₄Cl), extracted (3×5 mL DCM), washed (saturated NaCl), dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash-column chromatography. The eluent and the obtained yield in each case are indicated below.

3.2.1. (S,E)-4-[2-(*p*-Tolylsulfinyl)phenyl]but-3-en-2-one (3). Compound **3** obtained from **1** and diethyl (2-oxopropyl)-phosphonate. Chromatography: *n*-hexane:AcOEt, 3:1. Yield: 77%; white solid; mp: 65–67 °C; the *ee* was determined by HPLC (Chiralcel OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexane 30/70, λ=254 nm, t_R=(S) 8.1 (R) 9.1 min), 98% *ee*; [α]_D²⁰ −391 (c 1, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.06 (dd, *J*=8.1, 1.51 Hz, 1H), 8.00 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 7.61–7.57 (m, 2H), 7.51–7.49 (m, 1H), 7.45 (d, *J*=8.15 Hz, 2H), 7.22 (d, *J*=8.15 Hz, 2H), 6.55 (d, *J*=16.1 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR δ 198.0, 145.0, 142.2, 141.8, 137.5, 133.3, 131.6, 131.3, 130.4, 130.3, 127.4, 125.6, 125.5, 27.9, 21.7. IR (KBr) δ 3055, 2875, 1672, 1610, 1465, 1398, 1277, 1084. MS (ESI) *m/z*: 337 [M+Na]⁺ (29), 285 [M+H]⁺ (100), 243 (23), 149 (92), 145 (26), 139 (22); Anal. Calcd for C₁₇H₁₆O₂S: C, 71.80; H, 5.67; S, 11.28. Found: C, 71.35; H, 4.82; S, 11.11.

3.2.2. (S,E)-Ethyl 3-[2-(*p*-tolylsulfinyl)phenyl]acrylate (4). Compound **4** was obtained from **1** and triethyl phosphonoacetate. Chromatography: *n*-hexane:AcOEt, 3:1. Yield: 70%; white solid; mp 98–100 °C; the *ee* was determined by HPLC (Chiralcel OD, 1.0 mL/min, *i*-PrOH/hexane 30/70, λ=254 nm, t_R=(S) 13.7 (R) 10.1 min), 98% *ee*; [α]_D²⁰ −408 (c 1, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.12 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 8.10–8.07 (m, 1H), 7.55–7.61 (m, 2H); 7.48 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.49–7.45 (m, 1H), 7.20 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 6.31 (d, *J*=15.7 Hz, 1H), 4.29 (q, *J*=7.2 Hz, 1H), 4.28 (q, *J*=7.1 Hz, 1H), 1.35 (t, *J*=7.1 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 166.3, 142.3, 142.1, 142.0, 138.8, 132.9, 131.4, 131.3, 130.4, 127.2, 125.7, 124.8, 122.1, 61.1, 21.7, 14.6. IR (KBr) δ 3956, 2981, 1714, 1637, 1466, 1316, 1277, 1181, 1035. MS (ESI) *m/z*: 337 [M+Na]⁺ (54), 315 [M+H]⁺ (46), 269 (88), 149 (31), 139 (100); Anal. Calcd for C₁₈H₁₈O₃S: C, 68.76; H, 5.77; S, 10.20. Found: C, 68.56; H, 5.92; S, 10.10.

3.2.3. (S,E)-1-(2-Nitrovinyl)-2-(*p*-tolylsulfinyl)benzene (5). To a solution of aldehyde **1** (1.02 mmol) and *t*-BuOH (4 mL) in THF (4 mL), nitromethane (1.54 mmol) was added and the mixture was cooled at 0 °C. Then, *t*-BuOK (0.11 mmol) was added and the resulting mixture was stirred for 12 h at rt. The mixture was diluted, extracted (Et₂O:AcOEt, 1:1), washed (saturated NaCl), dried (MgSO₄), the solvent evaporated under reduced pressure and the residue purified by flash chromatography (DCM:AcOEt 10:1) before the addition of dichloromethane (5 mL) and trifluoroacetic anhydride (0.85 mmol) at −10 °C. The resulting solution was allowed to stir 2 min and then triethylamine (1.70 mmol) was dropwise added over a period of 15 min. The reaction mixture was stirred at −10 °C for an additional period of 30 min and the resulting mixture was poured into dichloromethane and washed with saturated NH₄Cl solution. The aqueous layers were extracted with the same solvent, the combined organic layers dried (MgSO₄) and the solvent removed under reduced pressure. The residue was purified by flash chromatography using as eluent *n*-hexane:AcOEt, 2:1. Yield: 75%; yellow solid; mp: 122–124 °C; the *ee* was determined by HPLC (Chiralcel IC, 0.8 mL/min, *i*-PrOH/hexane 30/70, λ=254 nm, t_R=(S) 40.2 (R) 64.8 min), 98% *ee*; [α]_D²⁰ −274 (c 1, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.49 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.72–7.69 (m, 1H), 7.53–7.54 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.36 (d, *J*=13.5 Hz, 1H), 7.23 (d, *J*=8.1 Hz, 2H); 2.34 (s, 3H); ¹³C NMR δ 146.5, 142.6, 141.4, 139.2, 133.5, 132.9, 131.8, 130.6, 128.4, 128.1, 125.9, 125.7, 21.7. IR (KBr) δ 3114, 2921, 1717, 1522, 1341, 1084, 1039, 960. MS (ESI) *m/z*: 310 [M+Na]⁺ (14), 288 [M+H]⁺ (85), 149 (100). Anal. Calcd

for $C_{15}H_{13}NO_3$: C, 63.98; H, 4.70; N, 4.66; S, 10.68. Found: C, 63.58; H, 4.68; N, 4.73; S, 10.75.

3.3. Synthesis of sulfinyl α,β -unsaturated ketones 9–12 and 14

A vinyl magnesium bromide solution (3.3 mmol) in anhydrous THF was added to aldehyde **1** (1.65 mmol) in anhydrous THF (10 mL) at -78°C . The solution was stirred for 5 h at -78°C . Then, the reaction mixture was hydrolyzed (saturated NH_4Cl), extracted (3 \times 5 mL DCM), washed (saturated NaCl), dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under reduced pressure. The obtained two epimeric allylic alcohols were purified by flash-column chromatography using as eluent DCM:AcOEt, 8:1. Then, MnO_2 (16 mmol) in DCM was added, and the reaction mixture was stirred for 36 h at rt, and filtered through Celite. The filtrate was evaporated under reduced pressure and the residue was purified by flash-column chromatography. The eluent and the obtained yield in each case are indicated below.

3.3.1. (S)-1-[2-(p-Tolylsulfinyl)phenyl]prop-2-en-1-one (9). Compound **9** was obtained from **1** and vinyl magnesium bromide. Chromatography: DCM:AcOEt, 5:1. Yield: 82%; yellow solid; mp: 98–100 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ –270 (c 1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ δ 8.49 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.85–7.79 (m, 2H), 7.66 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.60–7.55 (m, 1H), 7.18 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 7.04 (dd, $J=17.1$, 10.6 Hz, 1H), 6.35 (dd, $J=17.1$, 1.3 Hz, 1H), 5.97 (dd, $J=10.6$, 1.2 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 190.7, 149.4, 143.8, 141.3, 134.9, 133.9, 132.7, 132.2, 130.5, 130.1, 129.9, 126.7, 125.8, 21.7; IR (KBr) δ 3060, 2922, 2360, 1658, 1606, 1402, 1260, 1029, 1015, 750; MS (ESI) m/z : 293 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (13), 271 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 179 (48), 149 (38); Anal. Calcd for $C_{16}H_{14}O_2\text{S}$: C, 71.08; H, 5.22; S, 11.86. Found: C, 70.77; H, 5.32; S, 11.79.

3.3.2. (E,S)-1-[2-(p-Tolylsulfinyl)phenyl]but-2-en-1-one (10). Compound **10** was obtained from **1** and (E)-prop-1-en-1-yl magnesium bromide. Chromatography: DCM:AcOEt 7:1. Yield: 82%. Yellow solid; $[\alpha]_D^{20}$ –259 (c 1.1, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ δ 8.45–8.42 (m, 1H), 7.80–7.75 (m, 2H), 7.67–7.64 (m, 2H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.19–7.16 (m, 2H), 6.97 (dq, $J=15.4$, 7.0 Hz, 1H), 6.76 (dq, $J=15.4$, 1.4 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97 (dd, $J=7.0$, 1.5 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 190.19, 148.6, 143.6, 140.9, 135.4, 133.1, 130.1, 129.6, 129.3, 127.9, 126.3, 125.4, 21.4, 18.8. IR (KBr) δ 3060, 2919, 2361, 1663, 1617, 1439, 1300, 1224, 1022, 920, 810, 764. MS (ESI) m/z : 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100), 227 (10). Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}O_2\text{S}$: C, 71.80; H, 5.67; S, 11.28. Found: C, 71.83; H, 5.74; S, 11.13.

3.3.3. (Z,S)-1-[2-(p-Tolylsulfinyl)phenyl]but-2-en-1-one (11). Compound **11** was obtained from **1** and (Z)-prop-1-en-1-yl magnesium bromide followed by the oxidation with MnO_2 . Chromatography: DCM:AcOEt, 7:1. Yield: 85%; yellow oil; $[\alpha]_D^{20}$ –236 (c 0.9, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ δ 8.5 (dd, $J=1.0$, 8.0 Hz, 1H), 7.85–7.75 (m, 2H), 7.70–7.66 (m, 2H), 7.54 (dt, $J=7.5$, 1.2 Hz, 1H), 7.18–7.15 (m, 2H), 6.72 (dq, $J=1.8$, 11.5 Hz, 1H), 6.46 (dq, $J=11.5$, 7.2 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.07 (dd, $J=7.2$, 1.8 Hz, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 191.7, 149.2, 146.0, 144.26, 141.1, 136.3, 133.6, 130.4, 129.9, 129.8, 126.8, 125.6, 125.3, 21.7, 16.6; IR (NaCl) δ 3060, 2919, 1659, 1610, 1435, 1230, 1007, 918, 809, 760; MS (ESI) m/z : 569 $[\text{2M}+\text{H}]^+$ (10), 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}O_2\text{S}$: C, 71.80; H, 5.67; S, 11.28. Found: C, 72.17; H, 5.96; S, 11.01.

3.3.4. (S)-2-Methyl-1-[2-(p-tolylsulfinyl)phenyl]prop-2-en-1-one (12). Compound **12** was obtained from **1** and prop-1-en-2-yl magnesium bromide followed by the oxidation with MnO_2 . Chromatography: DCM:AcOEt, 7:1. Yield: 79%; colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ –94 (c 1.2, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ δ 8.20 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.70–7.62 (m, 3H), 7.52–7.43 (m, 2H), 7.21–7.19 (m, 2H), 5.95 (s, 1H), 5.50 (s, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.03 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 196.9, 147.4, 144.1, 142.7, 141.1, 136.6, 132.1, 129.9, 129.7,

129.7, 129.5, 125.8, 125.3, 21.3, 17.8; IR (NaCl) δ 3056, 2924, 2361, 1652, 1450, 1328, 1198, 1062, 810, 763; MS (ESI) m/z : 569 $[\text{2M}+\text{H}]^+$ (14), 285 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); Anal. Calcd for $C_{17}H_{16}O_2\text{S}$: C, 71.80; H, 5.67; S, 11.28. Found: C, 72.17; H, 5.96; S, 11.01.

3.3.5. (E,S)-4,4,4-Trifluoro-1-[2-(p-tolylsulfinyl)phenyl]but-2-en-1-one (14). To a solution of HMDSLi (0.31 mmol, 1 M heptane) in anhydrous THF (0.5 mL) under argon atmosphere was dropwise added a solution of **13** (0.31 mmol) in anhydrous THF (2.5 mL). The resulting mixture was stirred 20 min at rt. Then, TMSCl (0.372 mmol) was added and the resulting solution was stirred 3 h. After this time the solvent was directly removed. To a solution of the residue in dry DCM (2.5 mL) at 0°C under argon atmosphere was added 1,1-bis(dimethylamino)-2,2,2-trifluoroethane (0.23 mmol) and $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ (0.23 mmol). The resulting solution was stirred for 3 h at room temperature and then, the reaction mixture was quenched (saturated NaHCO_3), extracted (3 \times 5 mL DCM), washed (saturated NaCl), dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash-column chromatography: AcOEt-*n*-hexane 1:1. Yield: 65%; white solid; mp: 102–104 $^\circ\text{C}$; the ee was determined by HPLC (Chiralcel IC, 0.8 mL/min, *i*-PrOH/hexane 30/70, $\lambda=254$ nm, $t_R=(S)$ 24.7 (R) 27.6 min), 98% ee; $[\alpha]_D^{20}$ –228 (c 0.96, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ δ 8.59 (dd, $J=7.9$, 1.1 Hz, 1H), 7.94–7.86 (m, 2H), 7.68–7.61 (m, 3H), 7.40 (dq, $J=15.6$, 1.9 Hz, 1H), 7.26–7.17 (m, 2H), 6.72 (dq, $J=15.6$, 6.5 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 187.4, 149.9, 143.2, 141.4, 134.6, 133.2, 131.7, 131.2, 130.5 (c), 130.4, 130.1, 129.7, 126.7, 125.9, 21.33; IR (NaCl) δ 3090, 2924, 1736, 1680, 1303, 1277, 1211, 1019, 863; MS (ESI) m/z : 699 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (98), 361 $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (90), 339 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100); HRMS m/z calcd for $C_{17}H_{14}F_3O_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.0661, found: 339.0655. Anal. Calcd for $C_{17}H_{13}F_3O_2\text{S}$: C, 60.35; H, 3.90; S, 9.48. Found: C, 60.12; H, 4.10; S, 9.34.

3.4. Diels–Alder reaction under high pressure conditions. General procedure

A solution of the corresponding dienophile (0.1 mmol) and $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ (0.11 mmol) in CH_3CN (1.8 mL) was stirred at rt for 45 min. Then, freshly distilled cyclopentadiene (10 mmol) was added and the resulting solution was placed in a Teflon ampoule. The ampoule was placed in the high pressure apparatus and compressed up to the indicated pressure for the indicated time. Following decompression, the mixture was hydrolyzed (saturated NH_4Cl), extracted (3 \times 5 mL DCM), washed (saturated NaCl), dried (MgSO_4) and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash-column chromatography. The eluent and the obtained yield in each case are indicated below.

3.4.1. 1-((1S,2R,3R,4R)-3-[2-((S)-p-Tolylsulfinyl)phenyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)ethanone (endo-15A). Compound **endo-15A** was obtained as major diastereomer from **3** in absence of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$. Chromatography: Et₂O:*n*-hexane, 3:2. Yield: 20%; white solid; mp: 113–115 $^\circ\text{C}$; $[\alpha]_D^{20}$ –213 (c 0.55, CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ δ 8.02–7.99 (m, 1H), 7.59–7.57 (m, 2H), 7.43–7.40 (m, 2H), 7.36–7.33 (m, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.48 (dd, $J=5.7$, 3.1 Hz, 1H), 6.06 (dd, $J=2.0$, 5.7 Hz, 1H), 3.55 (br s, 1H), 3.37 (br s, 1H), 3.36 (br s, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.80 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 1.53 (dd, $J=8.9$, 1.7 Hz, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ δ 206.9, 144.9, 141.8, 141.5, 140.9, 138.9, 133.6, 131.0, 130.0, 127.8, 126.0, 125.7, 125.5, 57.3, 52.0, 46.2, 46.1, 42.0, 28.7, 21.4. IR (NaCl) δ 3056, 2973, 1707, 1594, 1440, 1331, 1082, 1031. MS (ESI) m/z : 753 $[\text{2M}+\text{Na}]^+$ (15), 351 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (100). HRMS m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 351.1413, found: 351.1399.

3.4.2. 1-((1S,2S,3S,4R)-3-[2-((S)-p-Tolylsulfinyl)phenyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)ethanone (exo-15A). Compound **exo-15A** was obtained as major diastereomer from **3** in presence of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$.

Chromatography: Et₂O:n-hexane, 3:2. Yield: 35%; colorless oil. $[\alpha]_D^{20}$ –559 (c 1.0, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.20–8.19 (m, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.40–7.37 (m, 1H), 7.26–7.23 (m, 2H), 6.06 (dd, J=5.5, 3.1 Hz, 1H), 6.01 (dd, J=5.5, 2.7 Hz, 1H), 3.27 (br s, 1H), 3.24 (dd, J=8.2, 3.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, J=4.9, 1.5 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.13 (br s, 1H), 1.85 (d, J=8.9 Hz, 1H), 1.46 (dd, J=8.9, 1.5 Hz, 1H); ¹³C NMR δ 207.1, 143.7, 142.3, 141.8, 141.6, 138.2, 134.4, 130.9, 130.0, 127.5, 127.2, 126.5, 124.7, 60.8, 49.2, 46.8, 46.2, 41.6, 29.6, 21.5; IR (NaCl) δ 3059, 2978, 1706, 1594, 1441, 1331, 1083, 1060. MS (ESI) *m/z*: 753 [2M+Na]⁺ (8), 373 [M+Na]⁺ (10), 351 [M+H]⁺ (100); HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₂₃O₂S [M+H]⁺: 351.1379, found: 351.1396.

3.4.3. (1S,2R,3R,4R)- and (1R,2S,3S,4S) Ethyl 3-[2-((S)-p-tolylsulfinyl)phenyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carboxylate (endo-16A)+(endo-16B). Compounds *endo-16A* and *endo-16B* were obtained as a 75:25 diastereoisomers mixture from **4**. **Chromatography:** Et₂O:n-hexane 3:2. Yield: 65%; colorless oil; ¹H NMR δ 7.93–7.85 (m, 1H), 7.58–7.54 (m, 2H), 7.42–7.33 (m, 3H), 7.24–7.21 (m, 2H), 6.53 (dd, J=5.6, 3.1 Hz, 1H, **A**), 6.44 (dd, J=5.6, 3.3 Hz, 1H, **B**), 6.13 (dd, J=2.7, 5.6 Hz, 1H, **A**), 5.89 (dd, J=5.5, 2.8 Hz, 1H, **B**), 4.25 (dd, J=5.2, 3.4 Hz, 1H, **B**), 4.10–3.88 (m, 2H), 3.60 (dd, J=5.0, 1.4 Hz, 1H, **A**), 3.37 (br s, 1H, **A**), 3.33–3.30 (m, 1H), 3.19 (br s, 1H, **B**), 3.00 (br s, 1H, **A**), 2.56 (dd, J=1.5, 5.2 Hz, 1H, **B**), 2.34 (s, 3H), 1.91 (d, J=8.8 Hz, 1H, **B**), 1.78 (d, J=8.9 Hz, 1H, **A**), 1.56–1.49 (m, 1H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H, **A**), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H, **B**); ¹³C NMR δ 174.46, 173.42, 144.6, 142.3, 142.0, 141.2, 140.6, 139.0, 137.0, 135.6, 134.4, 131.1, 130.6, 129.9, 129.8, 127.9, 127.8, 126.7, 125.9, 125.7, 125.4, 125.3, 124.8, 60.7, 60.5, 60.4, 52.1, 50.0, 49.3, 48.8, 48.6, 48.4, 46.5, 46.0, 44.34, 43.7, 21.3, 14.2. IR (NaCl) δ 3060, 2957, 2925, 2807, 1727, 1594, 1464, 1377, 1262, 1182, 1083, 1057, 1030. MS (ESI) *m/z*: 783 [2M+Na]⁺ (27), 381 [M+H]⁺ (100). HRMS *m/z* calcd for C₂₃H₂₅O₃S [M+H]⁺: 381.1518, found: 381.1507.

3.4.4. (1R,4S,5R,6S)- and (1S,4R,5S,6R)-5-Nitro-6-[2-((S)-p-tolylsulfinyl)phenyl]bicyclo[2.2.1]hept-2-ene (endo-17A)+(endo-17B). Compounds *endo-17A* and *endo-17B* were obtained in the absence of Yb(OTf)₃, as a 60:40 diastereoisomeric mixture from **5**. **Chromatography:** Et₂O:n-hexane, 3:2. Yield: 90%; colorless oil; ¹H NMR δ 8.23 (dd, J=7.8, 1.53 Hz, 1H, **B**), 8.01–7.98 (m, 1H, **A**), 7.52–7.46 (m, 5H), 7.28–7.24 (m, 2H), 6.74 (dd, J=5.7, 3.2 Hz, 1H, **A**), 6.31 (dd, J=5.8, 3.2 Hz, 1H, **B**), 6.12 (dd, J=5.7, 2.7 Hz, 1H, **A**), 6.06 (dd, J=5.8, 2.7 Hz, 1H, **B**), 5.35 (t, J=4.1 Hz, 1H, **A**), 5.19 (t, J=4.1 Hz, 1H, **B**), 3.87 (dd, J=4.1, 2.4 Hz, 1H, **A**), 3.68 (br s, 1H, **A**), 3.60 (br s, 1H, **B**), 3.56 (dd, J=4.1, 2.4 Hz, 1H, **B**), 3.09 (br s, 1H, **A**), 2.39 (s, 3H, **B**), 2.35 (s, 3H, **A**), 2.14 (s, 1H, **B**), 1.93 (d, J=9.6 Hz, 1H, **B**), 1.91 (d, J=9.6 Hz, 1H, **A**), 1.71 (dd, J=9.6, 2.3 Hz, 1H); ¹³C NMR δ 144.8, 142.6, 141.9, 140.8, 140.7, 138.4, 132.9, 132.7, 131.4, 131.2, 130.1, 128.6, 128.2, 127.2, 126.2, 126.1, 125.6, 125.5, 125.4, 91.2 (**B**), 88.9 (**A**), 51.9, 49.7, 48.1, 48.0, 45.5, 45.4, 45.0, 44.5, 21.5, 21.4; IR (NaCl) δ 3061, 2989, 1574, 1335, 1059, 1015, 810, 756. MS (ESI) *m/z*: 729 [2M+Na]⁺ (12), 707 [M+H]⁺ (14), 376 [M+Na]⁺ (15), 354 [M+1]⁺ (100); Anal. Calcd for C₂₀H₁₉NO₃S: C, 67.97; H, 5.42; N, 3.96; S, 9.07. Found: C, 67.71; H, 5.59; N, 3.84; S, 8.78.

3.4.5. 1-((1S,2S,4S)-2-(2-((S)-p-Tolylsulfinyl)phenyl)bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)ethanone (endo-18A). Compound *endo-18A* was obtained as major diastereomer from **6**. **Chromatography:** Et₂O:n-hexane, 3:2. Yield: 79%; colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ –344 (c 1.8, CHCl₃); ¹H NMR δ 7.76 (dd, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.69 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.50 (dt, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.42–7.34 (m, 3H), 7.23–7.20 (m, 2H), 6.44 (dd, J=5.7, 3.1 Hz, 1H), 5.89 (dd, J=5.7, 2.9 Hz, 1H), 3.76 (br s, 1H), 3.07–3.03 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.14 (dd, J=11.9, 3.7 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.69–1.67 (m, 2H); ¹³C NMR δ 206.8, 147.9, 143.9, 142.3, 141.5, 141.4, 132.4, 131.1, 130.1, 129.6, 129.1, 126.9, 125.9, 65.2, 49.9, 48.6, 44.9, 39.7, 27.8, 21.7. IR (NaCl) δ 3059, 2975, 2868, 1709, 1464, 1221,

1081, 1041, 1025, 756. MS (ESI) *m/z*: 721 [2M+Na]⁺ (41), 701 [2M+H]⁺ (23), 351 [M+H]⁺ (100), 285 (79), 307 (57). HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₂₃O₂S [M+H]⁺: 351.1413, found: 351.1412.

3.4.6. 1-((1S,2S,4S)-2-[2-((S)-p-Tolylsulfinyl)phenyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)butan-1-one (endo-19A). Compound *endo-19A* was obtained as major diastereomer from **7**. **Chromatography:** Et₂O:n-hexane, 3:1. Yield: 73%; colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ –334 (c 0.95, CHCl₃); ¹H NMR δ 7.83 (dd, J=1.5, 7.8 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.50 (dt, J=7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.40 (dt, J=7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.36–7.34 (m, 2H), 7.22–7.19 (m, 2H), 6.42 (dd, J=5.7, 3.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, J=5.7, 3.0 Hz, 1H), 3.78 (br s, 1H), 3.12–3.06 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.36–2.25 (m, 1H), 2.12 (ddd, J=18.1, 8.8, 5.3 Hz, 1H), 1.85–1.73 (m, 1H), 1.63–1.61 (m, 1H), 1.36–1.31 (m, 1H), 1.15–1.12 (m, 1H), 0.89–0.88 (m, 1H), 0.72 (t, J=7.4 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 208.1, 147.4, 143.8, 141.8, 141.2, 141.0, 131.9, 130.8, 129.7, 129.0, 128.5, 126.7, 125.9, 64.5, 50.0, 48.2, 44.5, 41.8, 39.7, 21.3, 16.7, 13.6. IR (NaCl) δ 3061, 2968, 2873, 1708, 1463, 1337, 1114, 1082, 1046, 1030, 810. MS (ESI) *m/z*: 779 [2M+Na]⁺ (58), 757 [2M+H]⁺ (86), 401 [M+Na]⁺ (26), 379 [M+H]⁺ (100); HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₂₇O₂S [M+H]⁺: 379.1692, found: 379.1710.

3.4.7. 2-Methyl-1-((1S,2S,4S)-2-[2-((S)-p-tolylsulfinyl)phenyl]bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)propan-1-one (endo-20A). Compound *endo-20A* was obtained as major diastereomer from **8** in the presence of Yb(OTf)₃. **Chromatography:** Et₂O:n-hexane, 2:1. Yield: 83%; white solid; 118–120 °C. $[\alpha]_D^{20}$ –114 (c=0.9, chloroform). ¹H NMR δ 7.80–7.74 (m, 1H), 7.53–7.50 (m, 2H), 7.46 (dt, J=7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dt, J=7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.42 (dd, J=5.7, 3.1 Hz, 1H), 5.90 (dd, J=5.5, 2.9 Hz, 1H), 3.9 (br s, 1H), 3.16–3.14 (m, 2H), 2.89 (sept, J=6.7 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.30 (dd, J=12.0, 3.8 Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.21 (d, J=6.8 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 212.6, 148.4, 142.9, 141.9, 141.3, 140.5, 131.8, 131.1, 129.6, 129.4, 128.1, 126.8, 126.1, 65.6, 49.6, 48.1, 44.3, 40.4, 37.1, 21.4, 21.1, 19.7. IR (KBr) δ 3063, 2974, 2872, 1704, 1463, 1339, 1081, 1045, 1031, 813. MS (ESI) *m/z*: 779 [2M+Na]⁺ (100), 757 [2M+H]⁺ (47), 401 [M+Na]⁺ (20), 379 [M+H]⁺ (53); HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₂₇O₂S [M+H]⁺: 379.1692, found: 379.1710.

3.5. Reaction of enones 9–12 and 14 under atmospheric pressure. General procedure

A solution of the corresponding enone (0.1 mmol) and Yb(OTf)₃ in CH₃CN (1.8 mL) was stirred at rt for 45 min. The solution was cooled at the corresponding temperature and then the diene (5–10 mmol) was added. After the indicated time, the mixture was hydrolyzed (saturated NH₄Cl), extracted (3×5 mL DCM), washed (saturated NaCl), dried (MgSO₄) and the solvent evaporated under reduced pressure. The residue was purified by flash-column chromatography. The eluent used and the obtained yield in each case are indicated below.

3.5.1. (1S,2S,4S)-Bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl[2-((S)-p-tolylsulfinyl)phenyl]methanone (endo-21A). Compound *endo-21A* was obtained as major diastereomer from **9** and cyclopentadiene. **Chromatography:** Et₂O:n-hexane 3:1. Yield: 94%; white solid; mp: 99–101 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –250 (c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.54 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dt, J=7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dt, J=7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.55–7.52 (m, 2H), 7.15–7.13 (m, 2H), 5.97 (dd, J=5.6, 3.1 Hz, 1H), 5.05 (dd, J=5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.77 (dt, J=9.0, 4.1 Hz, 1H), 3.11 (br s, 1H), 2.90 (br s, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.93 (ddd, J=11.7, 9.0, 3.7 Hz, 1H), 1.50 (dd, J=11.7, 4.1 Hz, 1H), 1.39 (d, J=1.4 Hz, 2H); ¹³C NMR δ 200.2, 148.8, 143.8, 140.8, 137.1, 134.1, 133.3, 131.5, 130.0, 129.9, 129.3, 126.9, 125.2, 49.8, 47.6, 47.2, 42.8, 31.0, 29.1, 21.3; IR (NaCl) δ 2975, 2833, 1672, 1585, 1337, 1218, 1023, 810, 757; MS (ESI)

m/z: 673 [M+Na]⁺ (18), 337 [M+H]⁺ (100). Anal. Calcd for C₂₁H₂₀O₂S: C, 74.97; H, 5.99; S, 9.53. Found: C, 75.22; H, 6.11; S, 9.54.

3.5.2. [(1*S*,2*S*,3*R*,4*R*)-3-Methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl][2-((*S*-p-tolylsulfinyl)phenyl)methanone] (*endo*-**22A**). Compound *endo*-**22A** was obtained as major diastereomer from **10** and cyclopentadiene. Chromatography: Et₂O:*n*-hexane, 2:1. Yield: 85%; colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ –318 (c 0.4, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.54 (dd, *J*=7.9, 1.2 Hz, 1H), 8.03–8.00 (m, 1H), 7.85–7.79 (m, 1H), 7.60 (dt, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.52–7.49 (m, 2H), 7.15–7.13 (m, 2H), 6.07 (dd, *J*=5.6, 3.1 Hz, 1H), 4.83 (dd, *J*=5.6, 2.8 Hz, 1H), 3.28 (t, *J*=3.8 Hz, 1H), 2.99 (br s, 1H), 2.48 (br s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.01 (ddt, *J*=6.8, 3.8, 1.5 Hz, 1H), 1.67 (d, *J*=8.6 Hz, 1H), 1.38 (dd, *J*=8.6, 1.6 Hz, 1H), 1.13 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 200.2, 148.7, 143.8, 140.9, 138.4, 134.3, 133.2, 131.1, 130.1, 130.0, 129.3, 127.0, 125.3, 56.2, 49.3, 48.6, 46.7, 35.7, 21.3, 20.7; IR (NaCl) δ 2963, 2868, 1668, 1586, 1436, 1218, 1062, 1017, 808, 759; MS (ESI) *m/z*: 723 [2M+Na]⁺ (19), 701 [2M+H]⁺ (32), 351 [M+H]⁺ (100), 285 (50); HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₂₃O₂S [M+H]⁺: 351.1315, found: 351.1303.

3.5.3. [(1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-3-Methylbicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl][2-((*S*-p-tolylsulfinyl)phenyl)methanone] (*endo*-**23A**). Compound *endo*-**23A** was obtained as major diastereomer from **11** and cyclopentadiene. Chromatography: Et₂O:*n*-hexane, 3:1. Yield: 75%; colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ –191 (c 0.7, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (dd, *J*=8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.94 (dd, *J*=8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.61–7.56 (m, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.09–7.06 (m, 2H), 6.48 (dd, *J*=5.6, 3.0 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J*=5.5, 2.8 Hz, 1H), 3.79 (dd, *J*=10.0, 2.8 Hz, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.77–2.70 (m, 1H), 2.68 (br s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.46 (dt, *J*=8.4, 1.7 Hz, 1H), 1.19 (m, 1H), 0.02 (d, *J*=6.9 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 201.4, 149.1, 143.7, 140.6, 137.0, 135.1, 133.3, 132.3, 130.0, 129.9, 129.1, 127.0, 125.0, 52.4, 49.0, 48.9, 46.4, 39.1, 21.2, 15.4; IR (NaCl) δ 3059, 2962, 2925, 1670, 1437, 1211, 1081, 1062, 1024, 807; MS (ESI) *m/z*: 723 [2M+Na]⁺ (10), 701 [2M+H]⁺ (37), 351 [M+H]⁺ (100), 285 (33); HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₂₃O₂S [M+H]⁺: 351.1413, found: 351.1303.

3.5.4. (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)-1-Methoxy-3-methylbicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl-[2-((*S*-p-tolylsulfinyl)phenyl)methanone] (*endo*-**25A**). Compound *endo*-**25A** was obtained as major diastereomer from **10** or **11** and 1-methoxycyclohexadiene. Chromatography: *n*-hexane:AcOEt 3:1. Yield: 48%; colorless oil; $[\alpha]_D^{20}$ –217 (c 1.2, CHCl₃); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.36 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, *J*=7.7 Hz, 1H), 7.73 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.62–7.53 (m, 3H), 7.14 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 6.41 (dd, *J*=6.6, 8.8 Hz, 1H), 3.25 (d, *J*=6.5 Hz, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.29–2.26 (s, 1H), 2.00–1.88 (m, 2H), 1.71–1.57 (m, 2H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.01 (d, *J*=7.0 Hz, 3H); ¹³C NMR δ 202.5, 148.1, 143.8, 140.4, 137.1, 134.1, 132.9, 130.8, 130.5, 130.0, 129.3, 126.4, 125.0, 81.4, 58.4, 51.0, 39.4, 36.1, 29.8, 21.2, 19.3, 18.8; MS (ESI) *m/z*: 789 [2M+Na]⁺ (11), 417 [M+Na]⁺ (19), 395 [M+H]⁺ (52), 137 (100); HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₂₇O₃S [M+H]⁺: 395.1675, found: 395.1681.

3.5.5. (1*R*,2*S*,3*R*,4*R*)- and (1*S*,2*S*,3*R*,4*S*)-1-Methoxy-3-(trifluoromethyl)bicyclo[2.2.2]oct-5-en-2-yl-[2-((*S*-p-tolylsulfinyl)phenyl)methanone] (*endo*-**26A**)+(exo-**26A**). Compounds *endo*-**26A** and *exo*-**26A** were obtained as 60:40 diastereomers mixture from **14** and 1-methoxycyclohexadiene. Chromatography: *n*-hexane:AcOEt 3:1. Global yield: 75%; colorless oil. ¹H NMR δ 8.41 (m, 1H), 8.08–8.03 (m, 1H), 7.78–7.71 (m, 1H), 7.56–7.44 (m, 3H), 7.09–7.06 (m, 2H), 6.35–6.30 (m, 1H), 6.18–6.13 (m, 1H, *exo*), 5.72 (d, *J*=8.7 Hz, 1H, *endo*), 3.76 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, *endo*), 3.54 (d, *J*=7.1 Hz, 1H, *exo*), 2.83 (s, 3H, *exo*), 2.82 (s, 3H, *endo*), 2.84–2.80 (m, 1H), 2.24 (s, 3H, *endo*), 2.23 (s, 3H, *exo*), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.77–1.43 (m, 4H); ¹³C NMR δ 200.0, 199.36, 148.3, 148.2, 143.8, 143.7, 140.7, 140.6, 135.5, 135.5, 134.2, 133.5, 133.4, 132.9, 131.7, 131.6, 131.4, 131.2, 130.0, 129.9, 129.3, 129.2, 26.9, 126.9, 125.3, 125.1, 51.2, 80.7, 51.33, 51.1, 49.7,

48.8, 47.5, 47.1, 46.8, 46.4, 46.1, 46.1, 29.7, 29.2, 28.6, 25.4, 21.3, 20.4, 19.9; MS (ESI) *m/z*: 471 [M+Na]⁺ (100), 449 [M+H]⁺ (50). HRMS *m/z* calcd for C₂₄H₂₄F₃O₃S [M+H]⁺: 449.1392, found: 449.1397.

3.5.6. (*S*)-3-(Furan-2-yl)-1-[2-((*p*-tolylsulfinyl)phenyl)propan-1-one] (**27**). Compound **27** was obtained from **9** and furan. Chromatography: Et₂O:*n*-hexane, 3:1. Yield: 69%; white solid; ¹H NMR δ 8.56 (dd, *J*=1.1, 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.63–7.55 (m, 3H), 7.29–7.25 (m, 1H), 7.18–7.05 (m, 2H), 6.20 (dd, *J*=3.2, 1.9 Hz, 1H), 5.95 (dd, *J*=3.2, 0.8 Hz, 1H), 3.35–3.16 (m, 2H), 3.03–2.98 (m, 2H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR δ 198.3, 154.0, 148.8, 143.8, 141.2, 140.6, 133.8, 133.8, 130.23, 128.7, 129.5, 126.7, 125.3, 110.3, 105.6, 37.4, 22.4, 21.4; MS (ESI) *m/z*: 361 [M+Na]⁺ (17), 407 [M+H]⁺ (100); HRMS *m/z* calcd C₂₀H₁₈O₃S [M+H]⁺: 339.1049, found: 339.1045.

3.5.7. (*R*)- and (*S*)-3-(Furan-2-yl)-2-methyl-1-[2-((*S*-p-tolylsulfinyl)phenyl)propan-1-one] (**28**). Compound **28** was obtained as a 60(A):40(B) epimers mixture from **12** and furan. Chromatography: Et₂O:*n*-hexane, 3:1. Global yield: 64%; ¹H NMR δ 8.55 (dd, *J*=7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, *J*=7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J*=7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.65–7.52 (m, 3H), 7.30–7.26 (m, 1H), 7.20–7.08 (m, 2H), 6.21 (dd, *J*=3.2, 1.9 Hz, 1H, B), 6.15 (dd, *J*=3.1, 1.9 Hz, 1H, A), 5.98 (dd, *J*=3.2, 0.7 Hz, 1H, B), 5.77 (dd, *J*=3.2, 0.7 Hz, 1H, A), 3.35–3.16 (m, 2H), 3.04 (dd, *J*=14.8, 6.6 Hz, 1H, B), 2.95 (dd, *J*=15.2, 6.6 Hz, 1H, A), 2.72 (dd, *J*=15.0, 7.2 Hz, 1H, B), 2.62 (dd, *J*=15.1, 7.4 Hz, 1H, A), 2.33 (s, 3H, A), 2.32 (s, 3H, B), 1.19 (d, *J*=7.0 Hz, 3H, A), 0.96 (d, *J*=6.9 Hz, 3H, B).

3.5.8. (1*S*,2*S*,3*S*,4*R*)-[2-((*S*-p-Tolylsulfinyl)phenyl)][3-(trifluoromethyl)-7-oxabicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl]methanone (*endo*-**29A**). Compound *endo*-**29A** was obtained as major diastereomer from **14** and furan. Chromatography: Et₂O:*n*-hexane, 3:1. Yield: 60%; white solid; mp: 108–110 °C; $[\alpha]_D^{20}$ –239 (c 0.45, CHCl₃); ¹H NMR δ 8.68 (dd, *J*=7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.15 (d, *J*=7.1 Hz, 1H), 7.97 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J*=7.5, 0.9 Hz, 1H), 7.45–7.42 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 2H), 6.21 (dd, *J*=5.3, 1.7 Hz, 1H), 5.11–5.09 (m, 2H), 4.74 (dd, *J*=5.8, 1.2 Hz, 1H), 4.04 (t, *J*=4.4 Hz, 1H), 2.96 (dq, *J*=9.6, 4.3 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H); ¹³C NMR δ 193.3, 149.9, 143.4, 141.4, 136.1, 134.5, 132.5, 132.3, 130.6, 130.5, 129.3, 127.7, 125.9, 80.3, 79.5, 49.2, 45.2 (c), 21.3; IR (NaCl) δ 3083, 3061, 2921, 1677, 1334, 1284, 1271, 1141, 1082, 845; MS (ESI) *m/z*: 835 [2M+Na]⁺ (90), 813 [2M+H]⁺ (15), 407 [M+H]⁺ (37), 361 (100); HRMS *m/z* calcd for C₂₁H₁₈F₃O₃S [M+H]⁺: 407.0923, found: 407.0925.

3.5.9. (*R*)- and (*S*)-4,4-Trifluoro-3-(5-methylfuran-2-yl)-1-[2-((*S*-p-tolylsulfinyl)phenyl)butan-1-one] (**30**). Compounds **30** were obtained from **14** and 2-methylfuran as an inseparable 80:20 diastereomers mixture. Chromatography: *n*-hexane:AcOEt 3:1. Global yield: 83%; colorless oil; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.56–8.55 (m, 1H), 7.94 (d, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.85 (t, *J*=7.5 Hz, 1H), 7.60 (t, *J*=7.6 Hz, 1H), 7.50 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 7.16 (d, *J*=7.9 Hz, 2H, *minor*), 7.06 (d, *J*=8.2 Hz, 2H, *major*), 6.18 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, *minor*), 6.06 (d, *J*=3.1 Hz, 1H, *major*), 5.89–5.88 (m, 1H, *minor*), 5.83–5.82 (m, 1H, *major*), 4.28–4.16 (m, 1H), 3.67 (dd, *J*=9.3, 17.4 Hz, 1H, *minor*), 3.60 (dd, *J*=9.3, 17.6 Hz, 1H, *major*), 3.40 (dd, *J*=4.2, 17.6 Hz, 1H, *major*), 3.27 (dd, *J*=3.9, 17.4 Hz, 1H, *minor*) 2.32 (s, 3H, *minor*), 2.29 (s, 3H, *major*), 2.22 (s, 3H, *minor*), 2.16 (s, 3H, *major*). ¹³C NMR δ (major) 194.9, 152.3, 149.5, 144.9, 143.5, 140.8, 134.3, 133.1, 130.3, 129.7, 129.5, 129.4, 126.5, 126.4, 125.3, 110.27, 106.5, 38.6 (c), 36.4, 29.7, 21.3, 13.4; (ESI) *m/z*: 863 [2M+Na]⁺ (26), 841 [2M+H]⁺ (21), 443 [M+Na]⁺ (100), 421 [M+H]⁺ (71); HRMS *m/z* calcd for C₂₂H₂₀F₃O₃S [M+H]⁺: 421.1079, found: 421.1076.

Acknowledgements

Financial support of this work by the Spanish Government (grant CTQ2009-12168) and Comunidad Autónoma de Madrid

(AVANCAT S2009/PPQ1634) is gratefully acknowledged. J. A. F.-S. thanks Comunidad Autónoma de Madrid (AVANCAT S2009/PPQ1634) for a predoctoral contract.


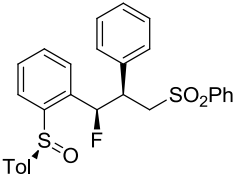
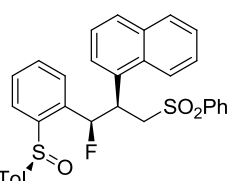
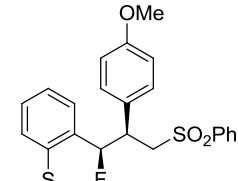
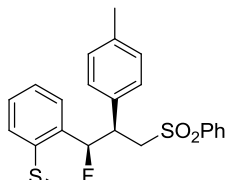
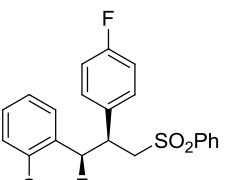
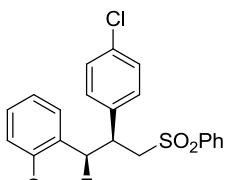
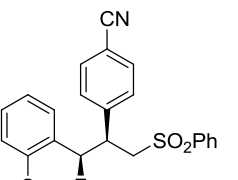
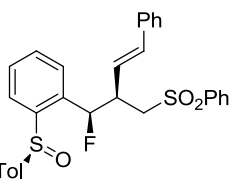
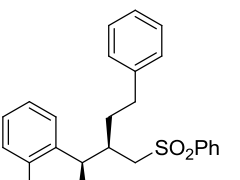
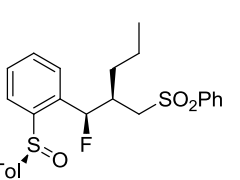
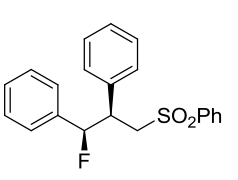
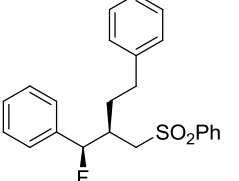
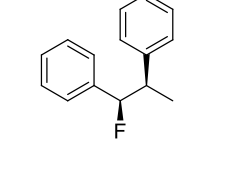
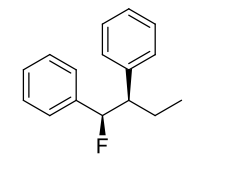
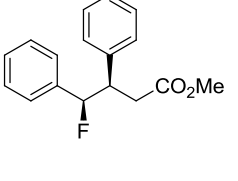
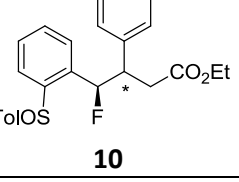
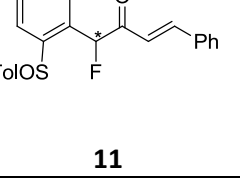
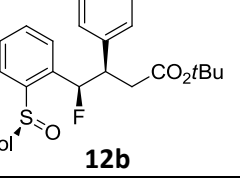
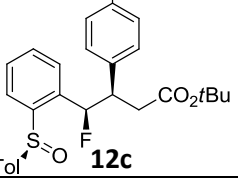
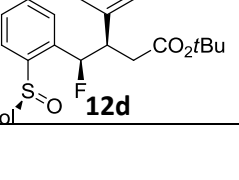
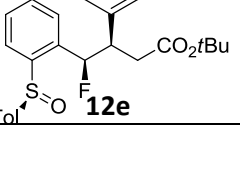
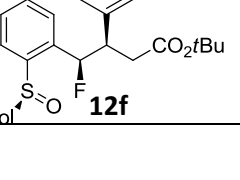
Supplementary data

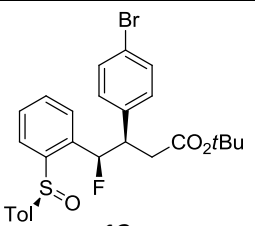
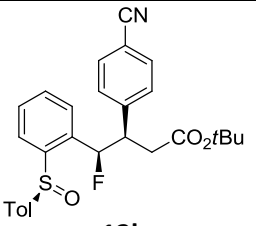
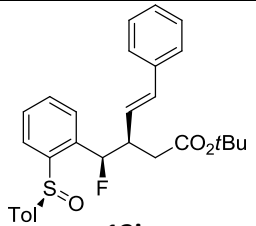
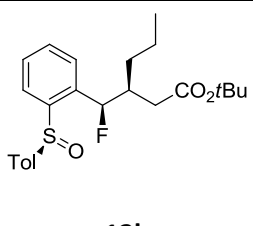
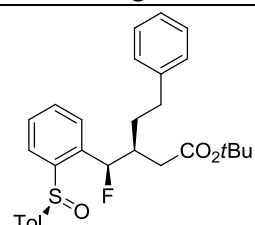
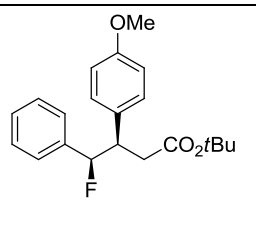
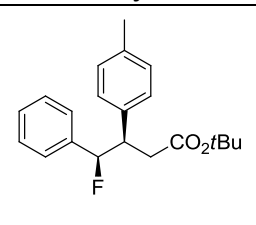
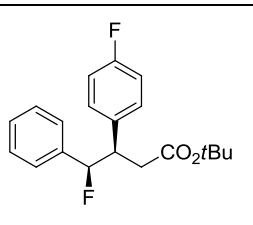
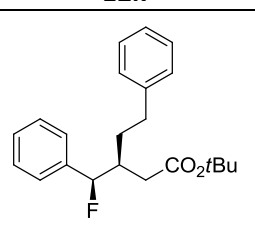
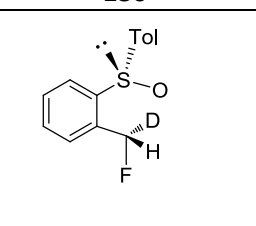
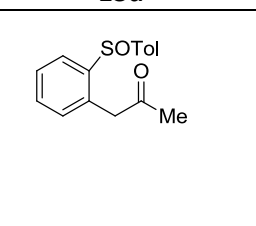
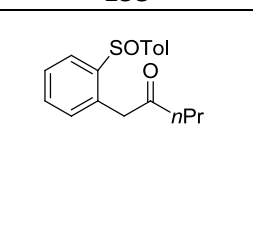
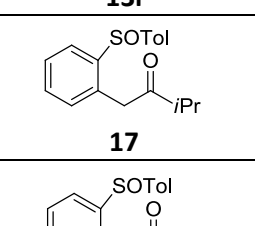
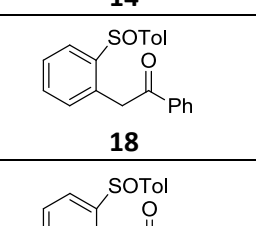
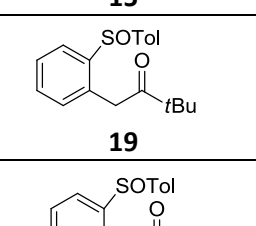
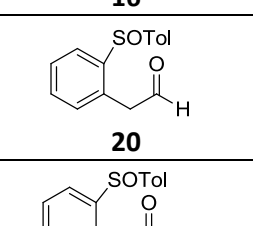
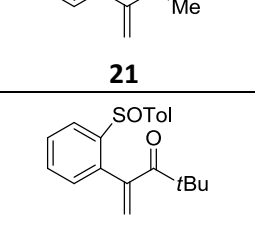
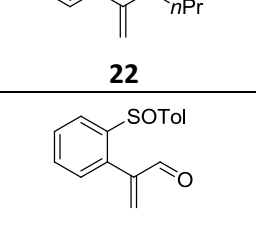
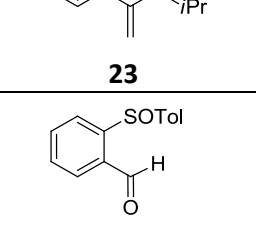
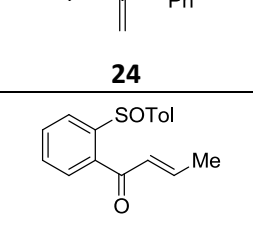
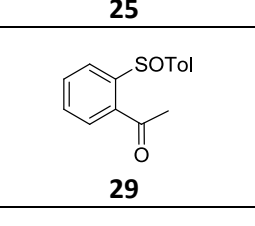
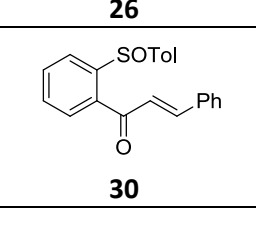
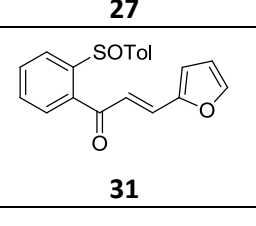
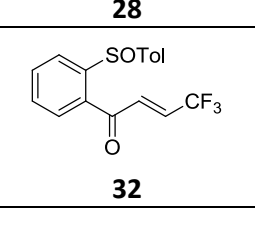




NMR spectra (^1H , ^{13}C) of compounds **3**, **4**, **5**, **9**, **10**, **11**, **12**, **14**, **endo-15A**, **exo-15A**, **endo-16A**+**endo-16B**, **endo-17A**+**endo-17B**, **endo-18A**, **endo-19A**, **endo-20A**, **endo-21A**, **endo-22A**, **endo-23A**, **endo-25**, **endo-26**+**exo-26**, **27**, **endo-29A** and **30** and X-ray ORTEP of compounds **endo-15A**, **endo-21A** and **endo-29A**. Supplementary data related to this article can be found online at doi:10.1016/j.tet.2012.03.112.

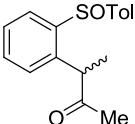
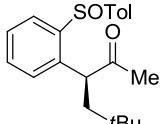
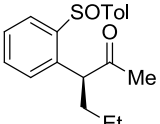
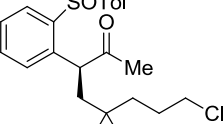
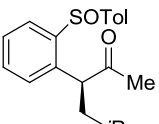
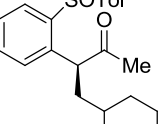
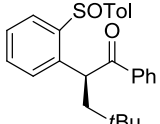
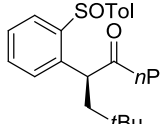
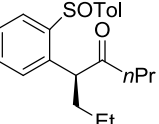
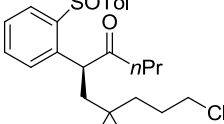
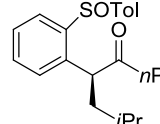
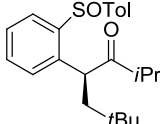
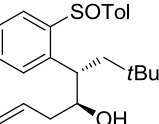
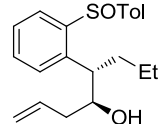
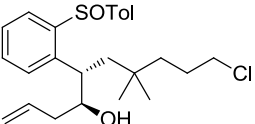
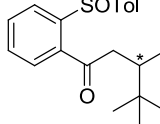
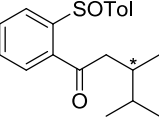
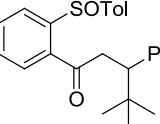
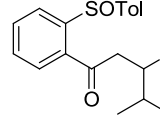
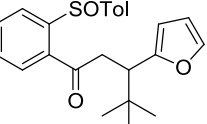
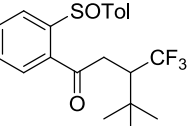
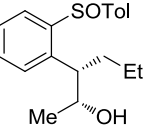
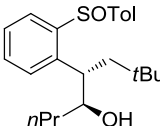
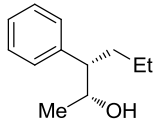
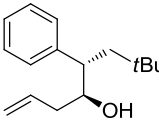
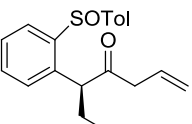
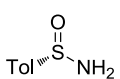
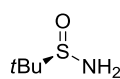
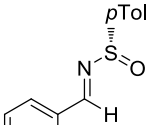
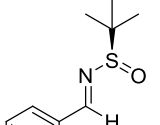
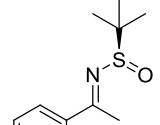
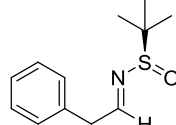
References and notes

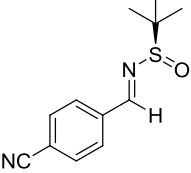
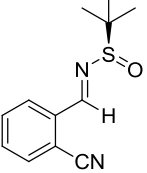
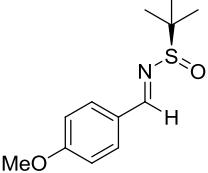
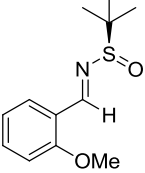
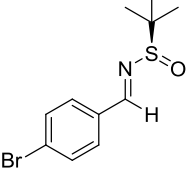
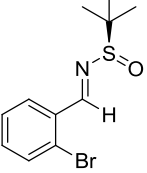
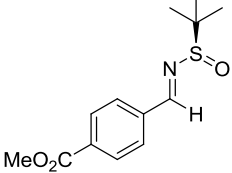
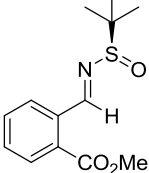
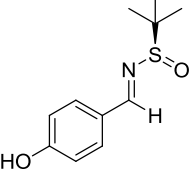
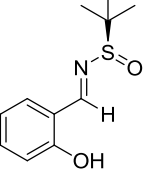
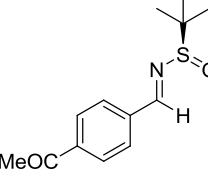
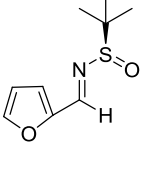
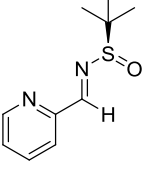
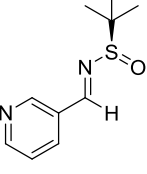
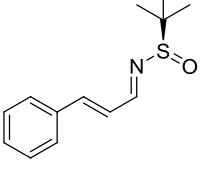
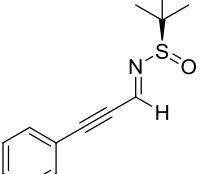
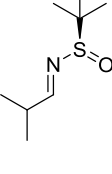
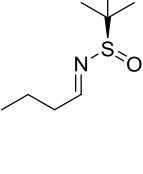
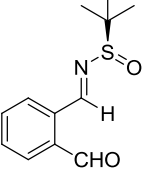
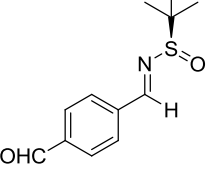
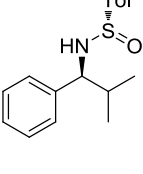
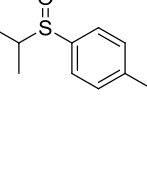
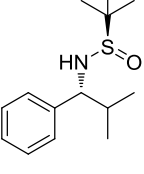
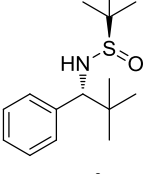
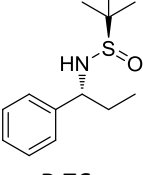
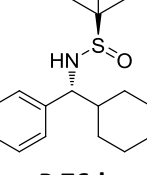
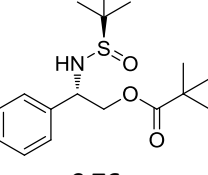
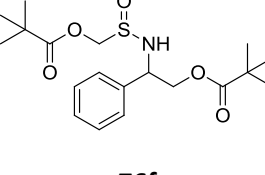
- Diels–Alder reaction reviews: (a) Fringuelli, F.; Taticchi, A. *The Diels–Alder Reaction: Selected Practical Methods*; John Wiley & Sons: Chichester, UK, 2002; (b) Mamedov, E. G.; Klabunovskii, E. I. *Russian J. Org. Chem.* **2008**, *44*, 1097; (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2839.
- For review see: (a) Gnas, Y.; Glorius, F. *Synthesis* **2006**, 1899; (b) Lait, S. M.; Rankic, D. A.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 767. For recent references see: (c) Liu, X.; Snyder, J. K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 2935; (d) Sarotti, A. M.; Spanevello, R. A.; Suárez, A. G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3502; (e) Broeker, J.; Knollmueller, M.; Gaertner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 273; (f) Lam, Y.; Cheong, P. H.-Y.; Blasco Mata, J. M.; Stanway, S. J.; Gouverneur, V.; Houk, K. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1947; (g) Henderson, J. R.; Parvez, M.; Keay, B. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3178; (h) Henderson, J. R.; Chesterman, J. P.; Parvez, M.; Keay, B. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 988.
- (a) Trost, B. M.; O’Krongly, D.; Belletire, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7595; (b) Monbaliu, J.-C.; Robiette, R.; Peeters, D.; Marchand-Brynaert, J. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 1314; (c) Agopcan, S.; Celebi-Olcum, U.; Ucisik, M. N.; Sanyal, A.; Ayviente, V. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 8079; (d) Fernández de la Pradilla, R.; Tortosa, M.; Castellanos, E.; Viso, A.; Baile, R. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1517.
- For reviews see: (a) Harada, T.; Kusukawa, T. *Synlett* **2007**, 1823; (b) Mellah, M.; Voutriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133; (c) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1297; (d) Corey, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650; (e) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007. Selected recent references: (f) Boersma, A. J.; Feringa, B. L.; Roelfes, G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3647; (g) Harada, S.; Toudou, N.; Hiraoaka, S.; Nishida, A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5652; (h) Mukherjee, S.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 632.
- Reviews in asymmetric organocatalysis: (a) Pellissier, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 9267; (b) Notz, W.; Tanaka, F.; Barbas, C. F., III. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 580. Selected references: (c) Northrup, A. B.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1458; (d) Karsten, J.; Jorgensen, K. L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 1498; (e) Hayashi, Y.; Samanta, S.; Gotoh, H.; Ishikawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6634 and references cited therein; (f) Li, Q.; Wong, W.-Y.; Chan, W.-H.; Lee, A. W. M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2142.
- (a) Winkel, A.; Reddy, P. V. G.; Wilhelm, R. *Synthesis* **2008**, 999; (b) Nguyen Van Buu, O.; Aupoix, A.; Vo-Thanh, G. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2260.
- For a recent review of the sulfinyl group as chiral auxiliary in Diels–Alder reaction see: (a) García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Cid, M. B.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Martín, M. R.; Martín Castro, A. M. In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 55. For a recent reference see: (b) Lanfranchi, D. A.; Bour, C.; Hanquet, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2818. For a review about the sulfinyl group as ligand in asymmetric catalysis see: (c) Fernández, I.; Khair, N. In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 265; (d) Senanayake, C. H.; Han, Z.; Krishnamurthy, D. In *Organosulfur Chemistry in Asymmetric Synthesis*; Toru, T., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008; p 233.
- (a) Kappe, C. O. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1127; (b) Chen, L.-O.; Young, J.-N.; Yu, S. J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 11903.
- Dallinger, D.; Kappe, C. O. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2563.
- (a) Bravo, J. L.; López, I.; Cintas, P.; Silvero, G.; Arevalo, M. J. *Ultrason. Sonochem.* **2006**, *13*, 408; (b) Timko, M. T.; Allen, A. J.; Danheiser, R. L.; Steinfeld, J. I.; Smith, K. A.; Tester, J. W. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2006**, *45*, 1594; (c) Cella, R.; Stefani, H. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 2619.
- (a) Jenner, G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *58*, 5185; (b) Jenner, G.; Gacem, B. J. *Phys. Org. Chem.* **2003**, *16*, 265 (and references cited therein). For recent articles on synthesis via Diels–Alder reaction under high pressure conditions see: (c) Minuti, L.; Ballerini, E. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5392 (and references cited therein); (d) Waalboer, D. C. J.; Schaapman, M. C.; van Delft, F. L.; Rutjes, F. P. J. T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6576; (e) Pichon, N.; Harrison-Marchand, A.; Toupet, L.; Maddaluno, J. J. *Org. Chem.* **2006**, *71*, 1892.
- Pan, C.; Wang, Z. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 736.
- Vidis, A.; Küsters, E.; Sedelmeier, G.; Dyson, P. J. *J. Phys. Org. Chem.* **2008**, *21*, 264.
- Oakes, R. S.; Heppenstall, T. J.; Shezad, N.; Clifford, A. A.; Rayner, C. M. *Chem. Commun.* **1999**, 1459.
- For a review see: (a) García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M. *Heteroat. Chem.* **2007**, *18*, 537 (and references cited therein).
- (a) García Ruano, J. L.; Torrente, E.; Martín-Castro, A. M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3597; (b) García Ruano, J. L.; Marcos, V.; Alemán, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 6836; (c) García Ruano, J. L.; Schoeping, C.; Alvarado, C.; Alemán, J. *Chem.—Eur. J.* **2010**, *16*, 8968; (d) Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, M. A.; Alonso, I.; García-Ruano, J. L. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4534; (e) García Ruano, J. L.; Parra, A.; Alonso, I.; Fustero, S.; del Pozo, C.; Arroyo, Y.; Sanz-Tejedor, A. *Chem.—Eur. J.* **2011**, *17*, 6142.
- García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Cárdenas, D. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1963.
- (a) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1796; (b) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C.; Rodríguez-Fernández, M. M. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1245; (c) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 12297; (d) García Ruano, J. L.; Fernández-Ibañez, M. A.; Fernández-Salas, J. A.; Maestro, M. C.; Márquez-López, P.; Rodríguez-Fernández, M. M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1200.
- García Ruano, J. L.; Fernández-Ibañez, M. A.; Maestro, M. C. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 7683.
- Recent results of 1,3-dipolar cycloaddition to sulfinyl dipolarophiles: (a) Cruz Cruz, D.; Yuste, F.; Martín, M. R.; Tito, A.; García Ruano, J. L. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3820; (b) García Ruano, J. L.; Nuñez, A. J.; Martín, M. R.; Fraile, A. J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9366; (c) García Ruano, J. L.; Fraile, A. J.; Martín, M. R.; González, G.; Fajardo, C. J. *Org. Chem.* **2008**, *73*, 8484.
- (a) García Ruano, J. L.; Cid de la Plata, B. In *Topics in Current Chemistry*; Page, P. G. B., Ed.; Springer: Berlin, 1999; vol. 204; p 1; (b) García Ruano, J. L.; Martín Castro, A. M.; Rodríguez Ramos, J. H. *Heteroat. Chem.* **2002**, *13*, 453; (c) García Ruano, J. L.; Alemparte, C. J. *Org. Chem.* **2004**, *69*, 1405 and references cited therein; (d) Arribas, C.; Carreño, M. C.; García Ruano, J. L.; Rodríguez, J. F.; Santos, M.; Sanz-Tejedor, M. A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3165; (e) García Ruano, J. L.; González Gutiérrez, L.; Martín Castro, A. M.; Yuste, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2003; (f) Aranda, M. T.; Aversa, M. C.; Barattucci, A.; Bonaccorsi, P.; Carreño, M. C.; Cid, M. B.; García Ruano, J. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1217.
- For other Diels–Alder reactions of substrates containing remote sulfinyl groups see: (a) Arai, Y.; Masuda, T.; Masaki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 2165; (b) Arai, Y.; Masuda, T.; Masaki, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1998**, *46*, 1078.
- García Ruano, J. L.; Alemán, J.; Aranda, M. T.; Arevalo, M. J.; Padwa, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 19.
- Xu, Y.; Dolbier, W. R., Jr. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *65*, 2134.
- García Ruano, J. L.; Martín-Castro, A. M.; Tato, F.; Pastor, C. J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7346.
- CCDC 862077, CCDC 862078 and CCDC 862079 contain the supplementary crystallographic data of compounds **endo-15A**, **endo-21A** and **endo-29A**, respectively. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif.
- Complete *endo* selectivity has been also described for the reaction of 3-phenylbut-3-en-2-one with cyclopentadiene in the presence of Me_2AlCl . See: Davies, H. M. L.; Dai, X. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6680.
- In order to prove the transformation of *Z*-enone **11** in *E*-enone **10** under the reaction conditions, a 1:1 mixture of $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ and compound **11** in acetonitrile was maintained under stirring at room temperature for 20 h. Then, both *E* and *Z* isomers **10** and **11** in 1:2 ratio, respectively, appeared at the resulting mixture (^1H NMR).
- To ascertain this result, besides the ^1H NMR analysis of the reaction mixtures, we have carried out a careful oxidation of the 60:40 mixture of adducts obtained from the trifluoromethyl dienophile **14** and 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene, to transform the sulfinyl group into sulfone moiety. The formation of a 60:40 mixture of the corresponding diastereoisomeric sulfones indicated that the facial selectivity produced by the sulfinyl group is complete but the Diels–Alder reaction occurred with low *endo*–*exo* selectivity.
- (a) Leroy, J.; Fischer, N.; Wakselman, C. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1990**, 1, 1281; (b) Benjamin, N. M.; Martin, S. F. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 450.
- Diels–Alder cycloadditions and Friedel–Crafts alkylation of furan derivatives with non aromatic ketones catalyzed by chiral Lewis acids have been recently reported: (a) Singh, R. S.; Adachi, S.; Tanaka, F.; Yamauchi, T.; Inui, C.; Harada, T. *J. Organomet. Chem.* **2008**, *73*, 212; (b) Adachi, S.; Tanaka, F.; Watanabe, K.; Harada, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5206.
- Reaction of the dienophile with similar structure than **14**, but lacking of the sulfinyl group, afforded the adduct with *exo* configuration as the major one. See: Leuger, J.; Blond, G.; Fröhlich, R.; Billard, T.; Haufe, G.; Langlois, B. R. J. *Organomet. Chem.* **2006**, *71*, 2735.

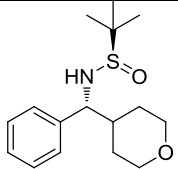
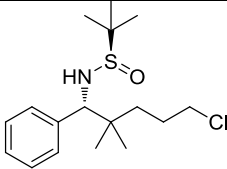
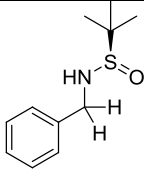
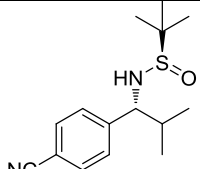
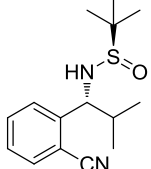
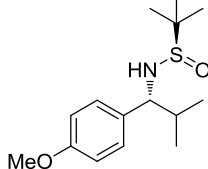
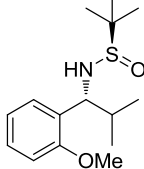
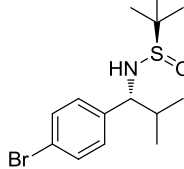
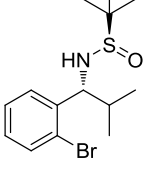
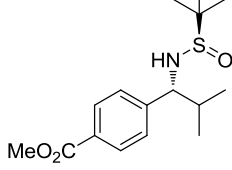
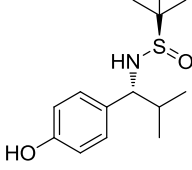
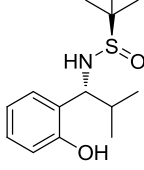
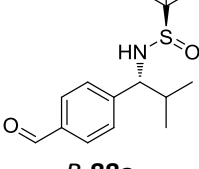
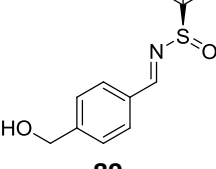
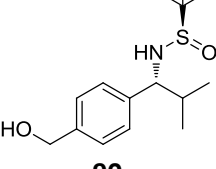
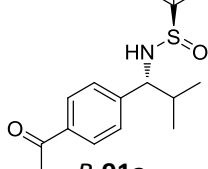
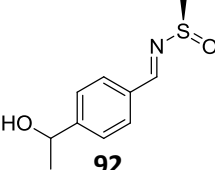
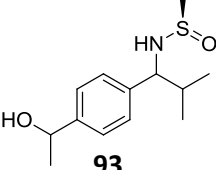
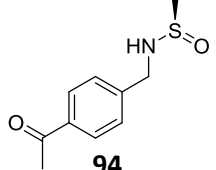
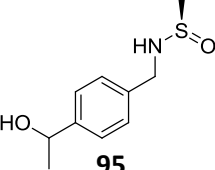
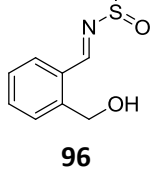
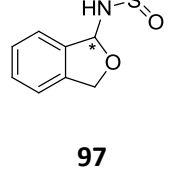
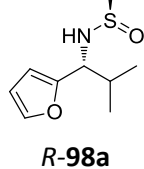
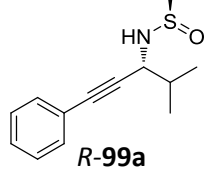
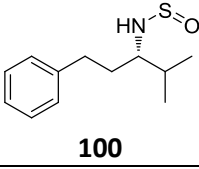
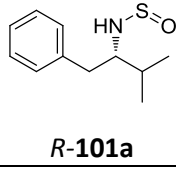
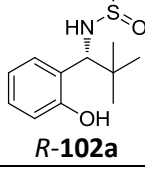
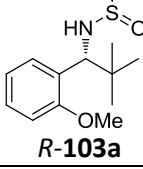
Anexo II. Listado de Compuestos

| | | | |
|---|---|--|---|
|  <p>(S)-1</p> |  <p>3a</p> |  <p>3b</p> |  <p>3c</p> |
|  <p>3d</p> |  <p>3e</p> |  <p>3f</p> |  <p>3h</p> |
|  <p>3l</p> |  <p>3m</p> |  <p>3n</p> |  <p>4a</p> |
|  <p>4m</p> |  <p>5a</p> |  <p>6a</p> |  <p>7a</p> |
|  <p>10</p> |  <p>11</p> |  <p>12b</p> |  <p>12c</p> |
|  <p>12d</p> |  <p>12e</p> |  <p>12f</p> | |

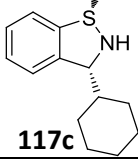
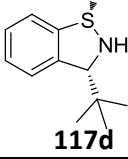
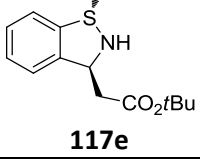
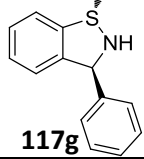
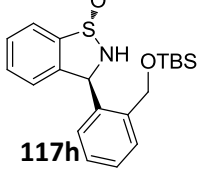
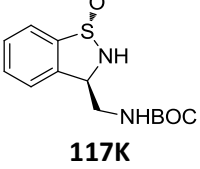
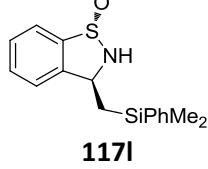
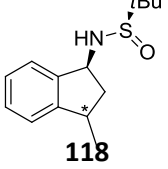
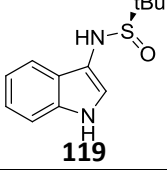
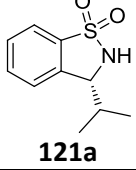
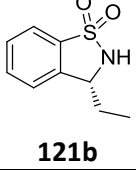
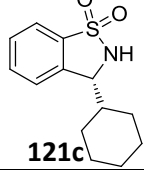
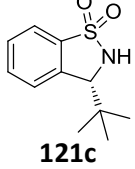
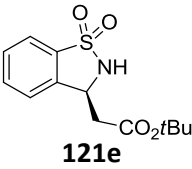
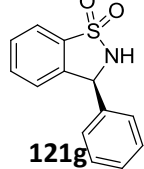
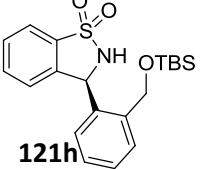
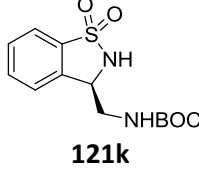
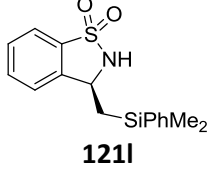
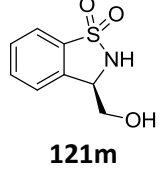
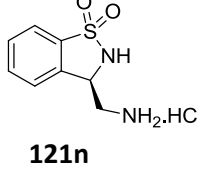
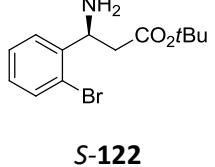
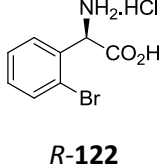
| | | | |
|--|--|---|--|
|  <p>12g</p> |  <p>12h</p> |  <p>12j</p> |  <p>12k</p> |
|  <p>12k</p> |  <p>13c</p> |  <p>13d</p> |  <p>13e</p> |
|  <p>13l</p> |  <p>14</p> |  <p>15</p> |  <p>16</p> |
|  <p>17</p> |  <p>18</p> |  <p>19</p> |  <p>20</p> |
|  <p>21</p> |  <p>22</p> |  <p>23</p> |  <p>24</p> |
|  <p>25</p> |  <p>26</p> |  <p>27</p> |  <p>28</p> |
|  <p>29</p> |  <p>30</p> |  <p>31</p> |  <p>32</p> |

| | | | |
|---|--|---|--|
|  <p>33a + 33b</p> |  <p>34aA</p> |  <p>34bA</p> |  <p>34cA</p> |
|  <p>34dA</p> |  <p>34eA</p> |  <p>35aA + 35aB</p> |  <p>36aA</p> |
|  <p>36bA + 36bB</p> |  <p>36cA</p> |  <p>36dA + 36dB</p> |  <p>37aA + 37aB</p> |
|  <p>39a-syn</p> |  <p>39b-syn</p> |  <p>39c-syn</p> |  <p>40aA + 40bB</p> |
|  <p>40bA + 40bB</p> |  <p>41aA + 41aB</p> |  <p>41bA + 41bB</p> |  <p>42aA + 42aB</p> |
|  <p>43aA + 43bB</p> |  <p>44b-anti</p> |  <p>47a-syn</p> |  <p>45</p> |
|  <p>46-syn</p> |  <p>48bB</p> |  <p>49a</p> |  <p>49b</p> |
|  <p>50</p> |  <p>51</p> |  <p>52</p> |  <p>53</p> |

| | | | |
|---|---|--|---|
|  54 |  55 |  56 |  57 |
|  58 |  59 |  60 |  61 |
|  62 |  63 |  64 |  65 |
|  66 |  67 |  68 |  69 |
|  70 |  71 |  72 |  73 |
|  S-74a y R-74a |  75 |  R-76a |  R-76b |
|  R-76c |  R-76d |  S-76e |  76f |

| | | | |
|--|--|--|---|
|  R-76g |  R-76h |  77 |  R-78a |
|  R-79a |  R-80a |  R-81a |  R-82a |
|  R-83a |  R-84a |  R-86a |  R-87a y S-87a |
|  R-88a |  89 |  90 |  R-91a |
|  92 |  93 |  94 |  95 |
|  96 |  97 |  R-98a |  R-99a |
|  100 |  R-101a |  R-102a |  R-103a |

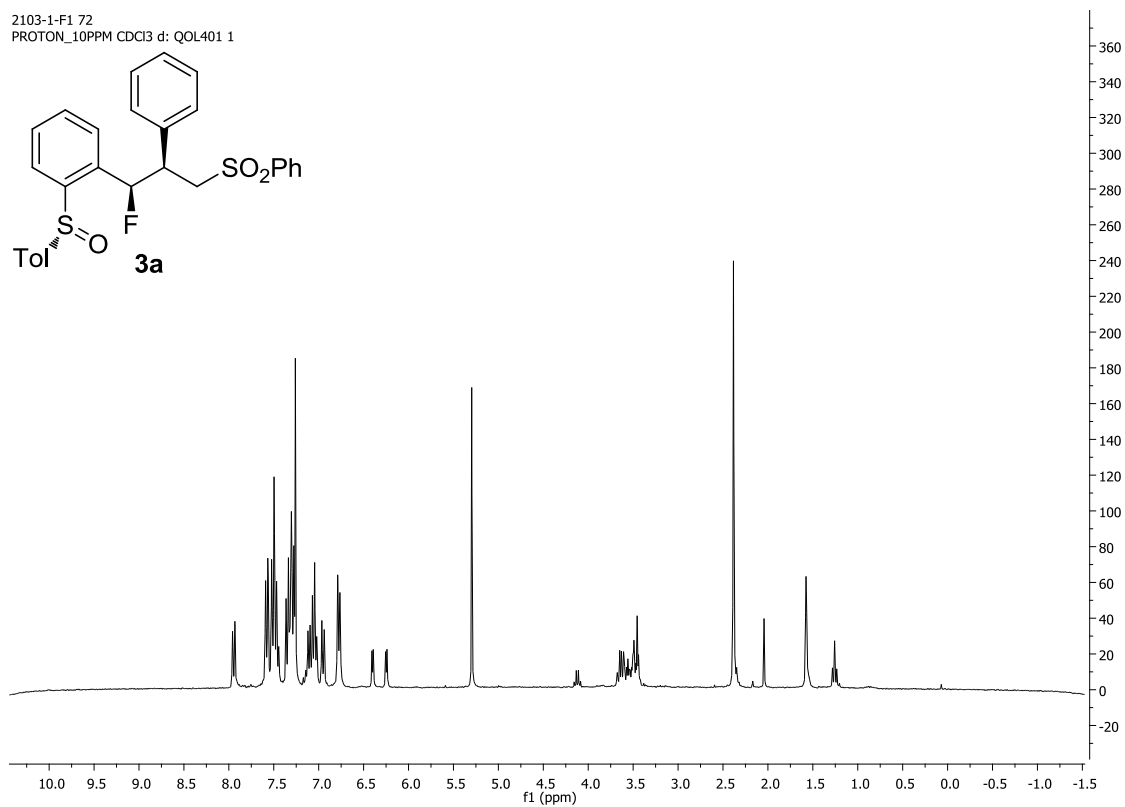
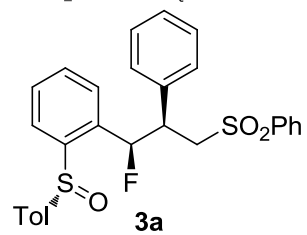
| | | | |
|--------------|--------------|--------------|--------------|
| | | | |
| 104 | 105 | 106 | 107 |
| | | | |
| 108 | 109 | 110 | 111 |
| | | | |
| 112 | 113 | 114 | 115 |
| | | | |
| 116 | R-83b | R-83c | R-83d |
| | | | |
| S-83e | S-83f | S-83g | S-83h |
| | | | |
| R-83i | S-83i | R-83j | R-83K |
| | | | |
| R-83l | 120 | 117a | 117b |

| | | | |
|---|---|--|---|
|  117c |  117d |  117e |  117g |
|  117h |  117K |  117l |  118 |
|  119 |  121a |  121b |  121c |
|  121c |  121e |  121g |  121h |
|  121k |  121l |  121m |  121n |
|  S-122 |  R-122 | | |

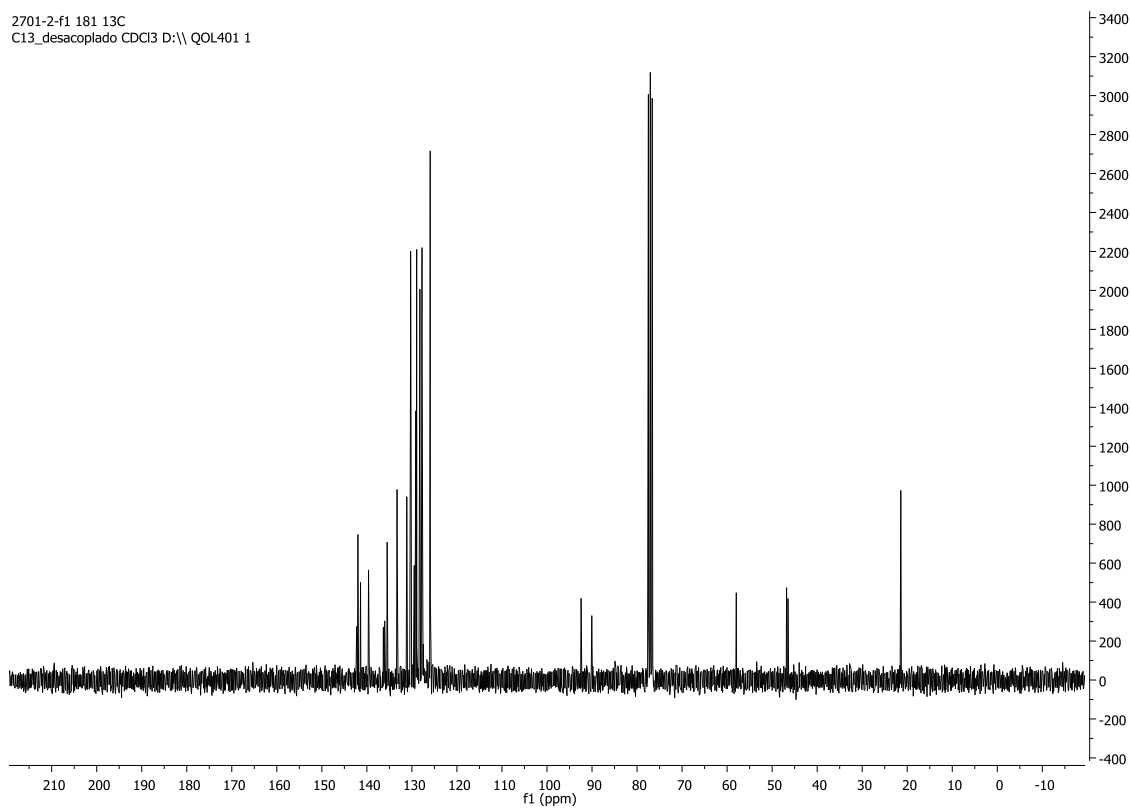
Anexo III. Resonancia Magnética Nuclear

CAPÍTULO 2. Reactividad de 2-*p*-tolilsulfinil bencilcarbaniones α -fluorados: Fluorobencilación estereocontrolada de vinil sulfonas y esteres α,β -insaturados.

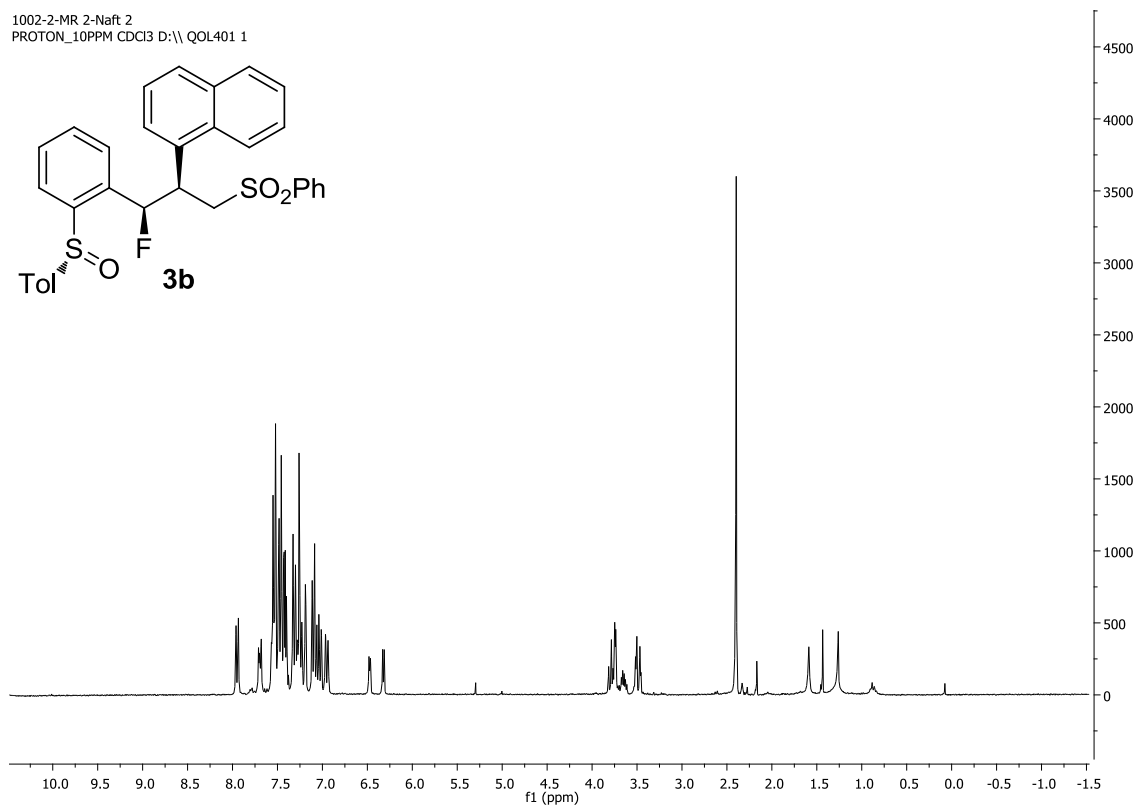
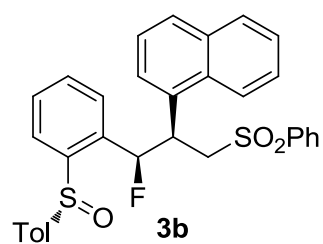
2103-1-F1 72
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



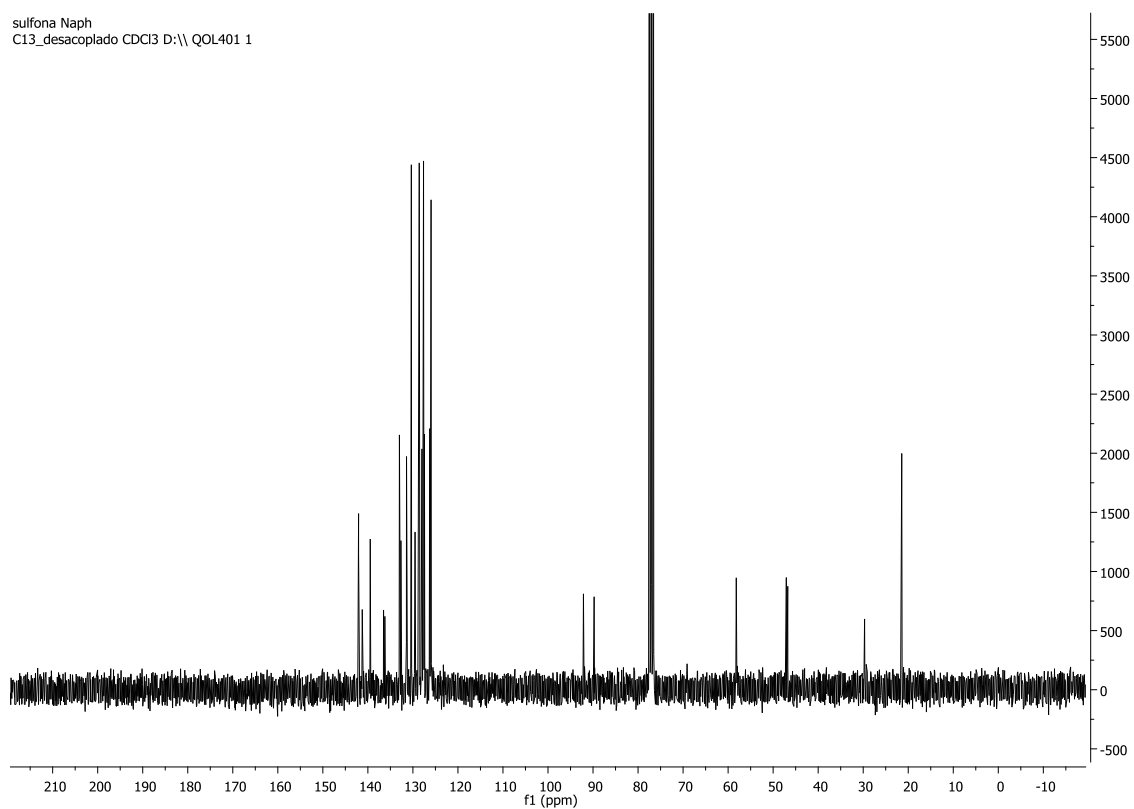
2701-2-f1 181 13C
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



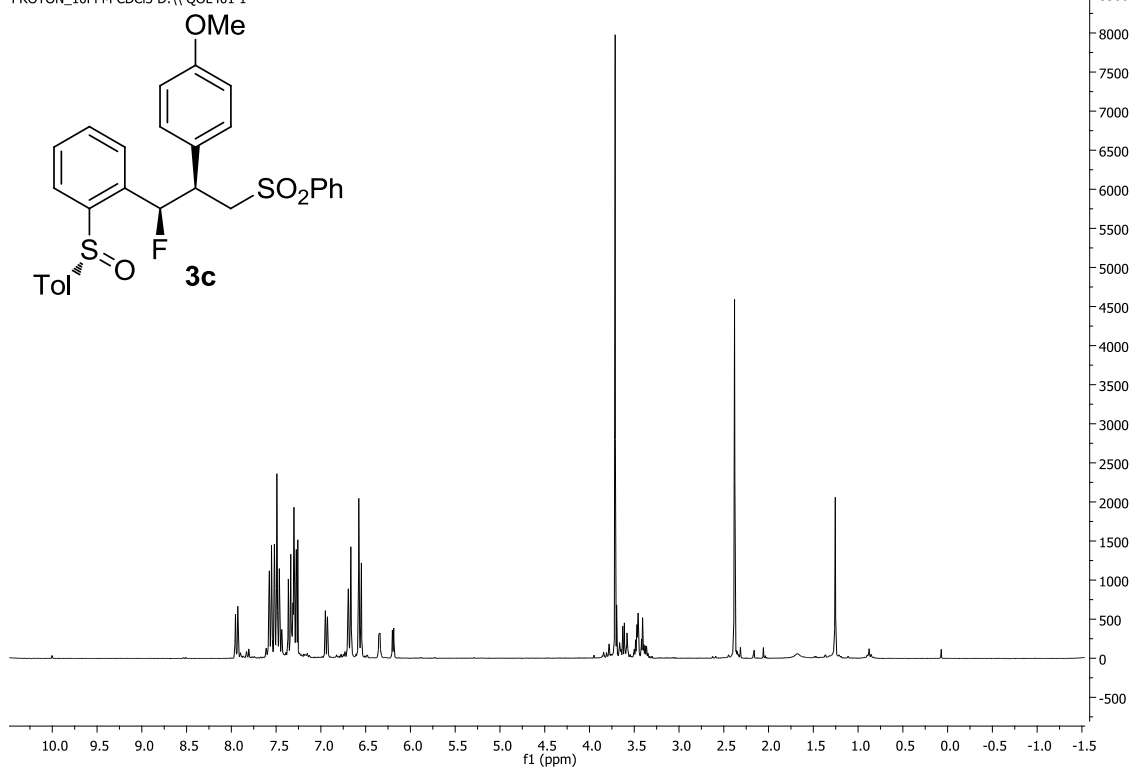
1002-2-MR 2-Naft 2
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



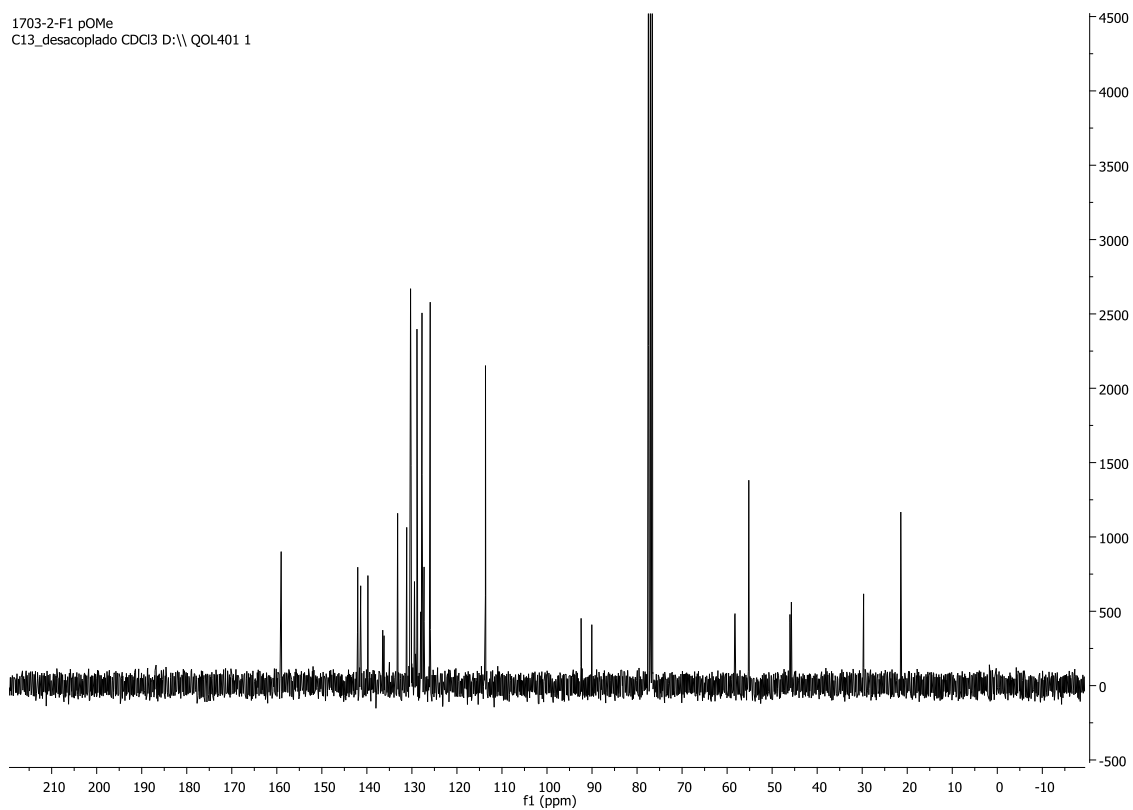
sulfona Naph
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



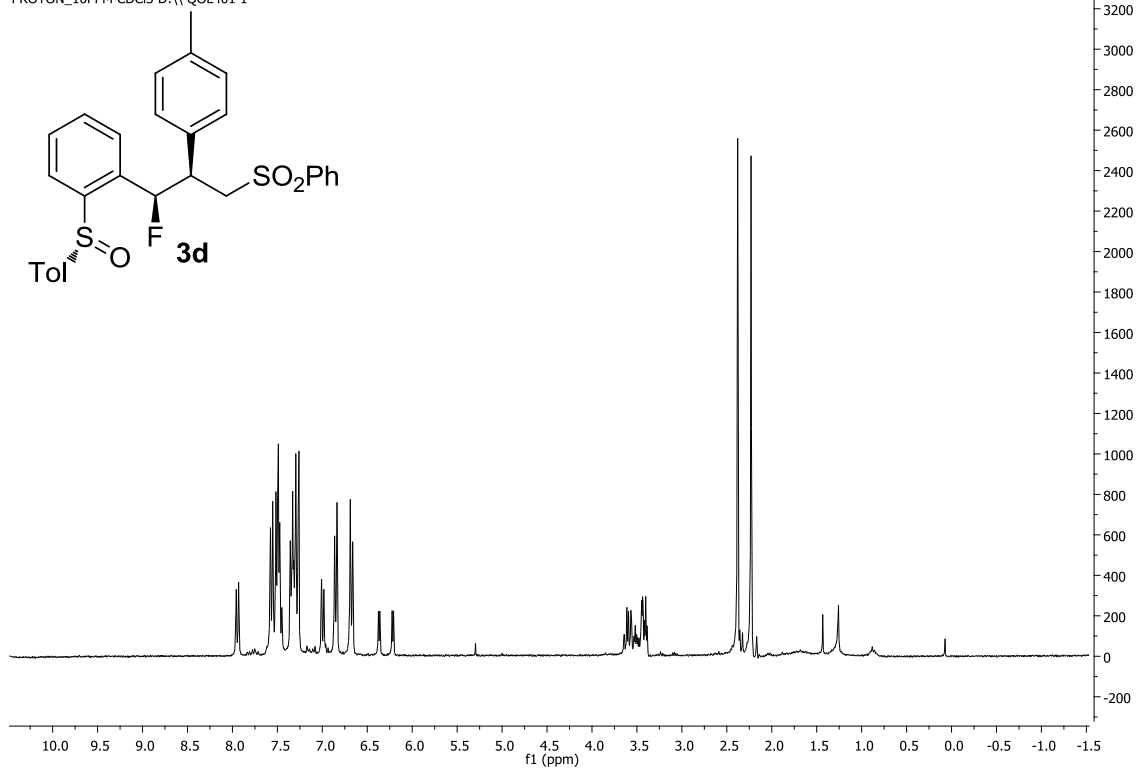
1703-2-F1 pOMe
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



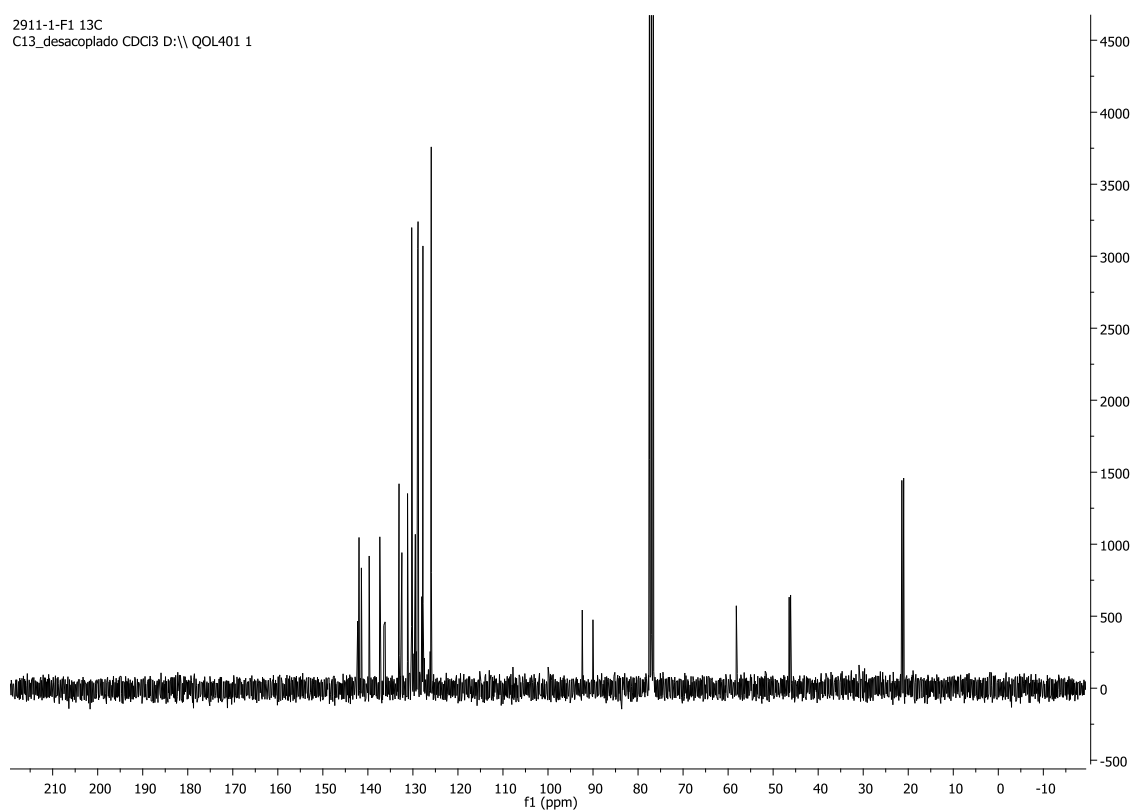
1703-2-F1 pOMe
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



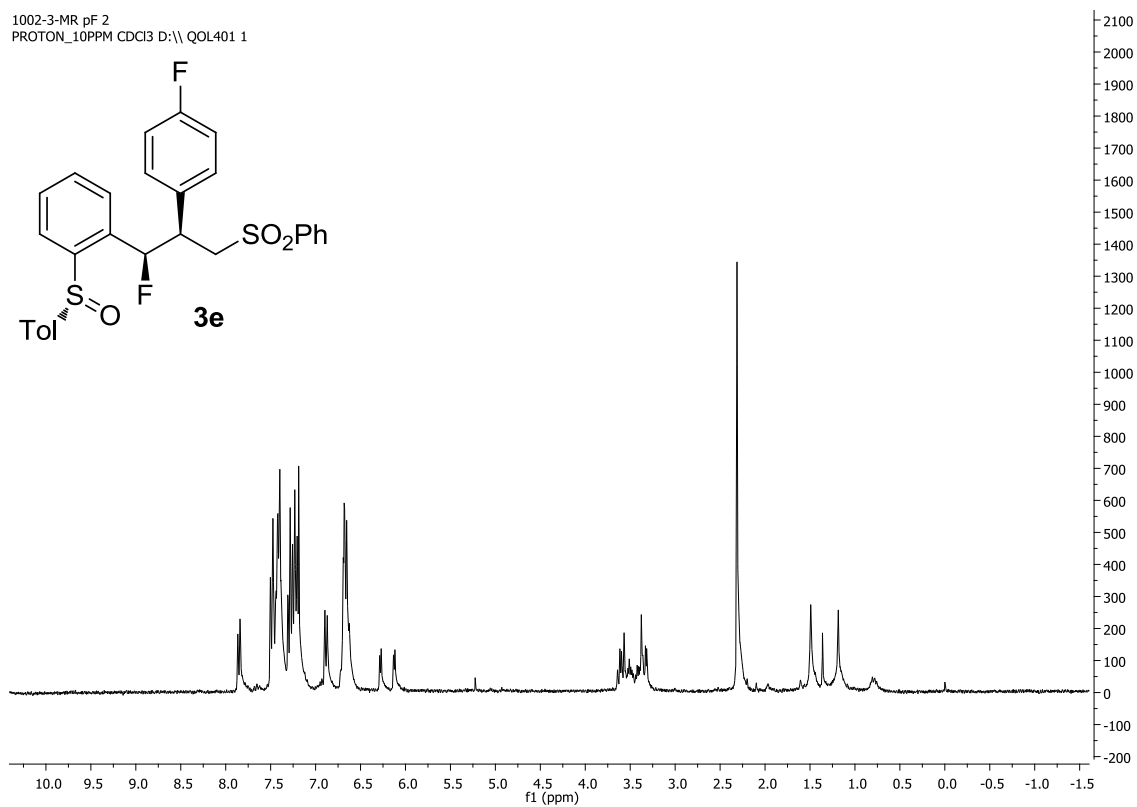
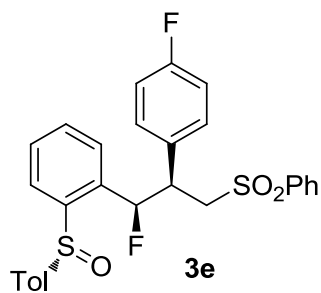
1002-1-MR pTol 2
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



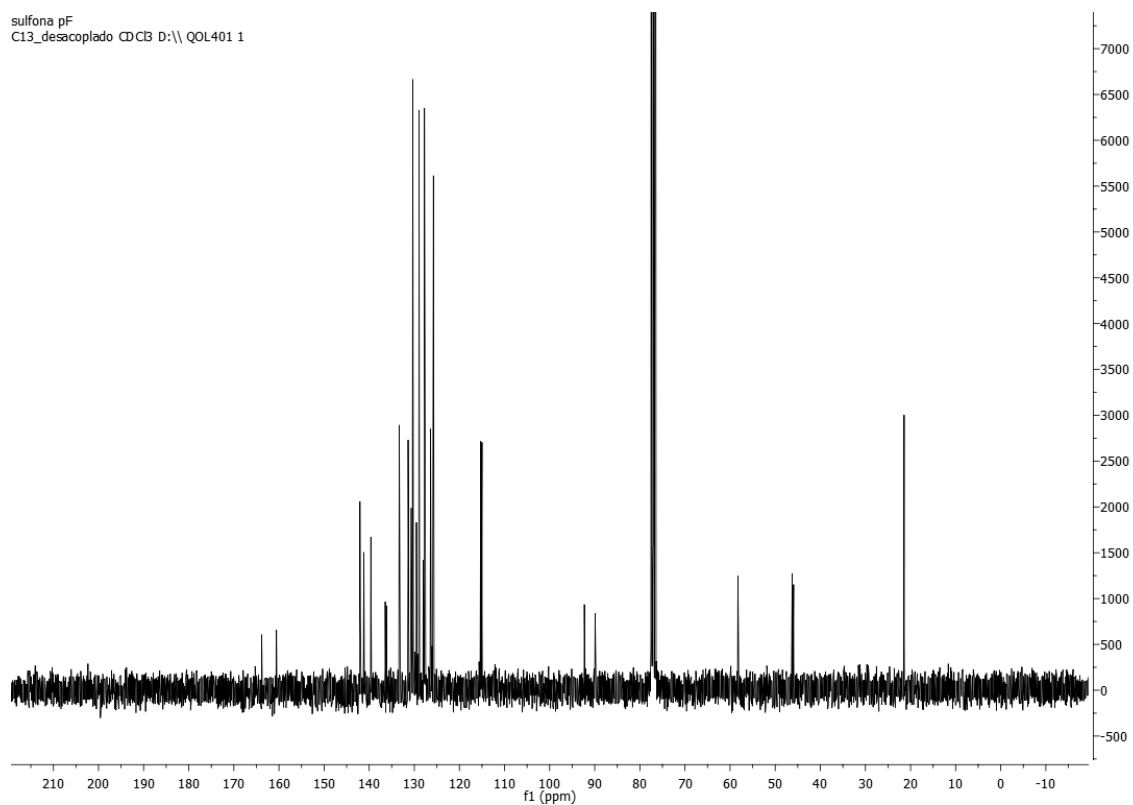
2911-1-F1 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



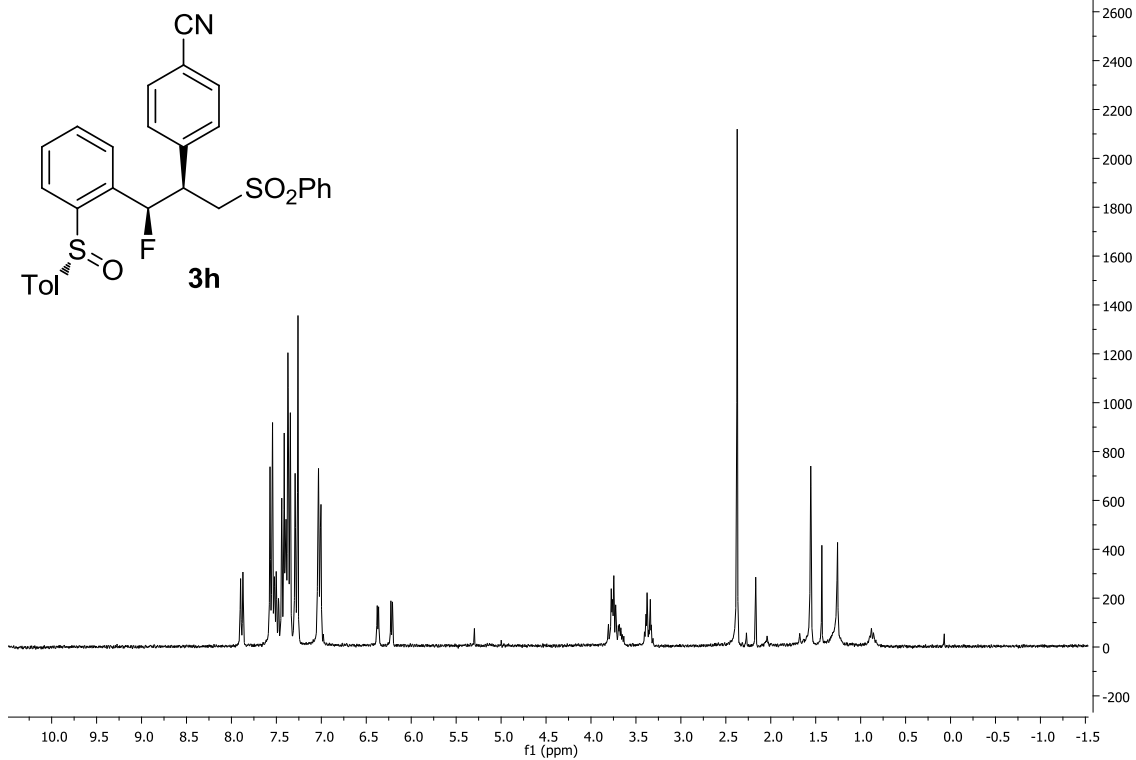
1002-3-MR pF 2
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



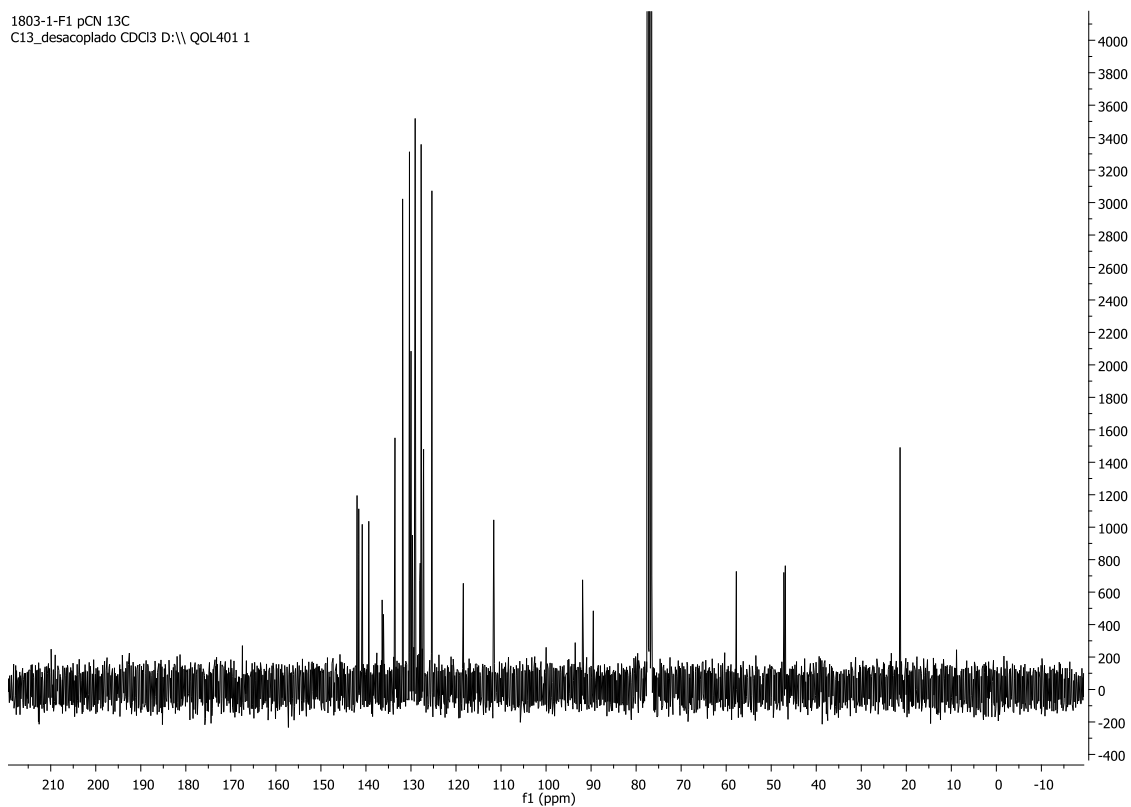
sulfona pF
 C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



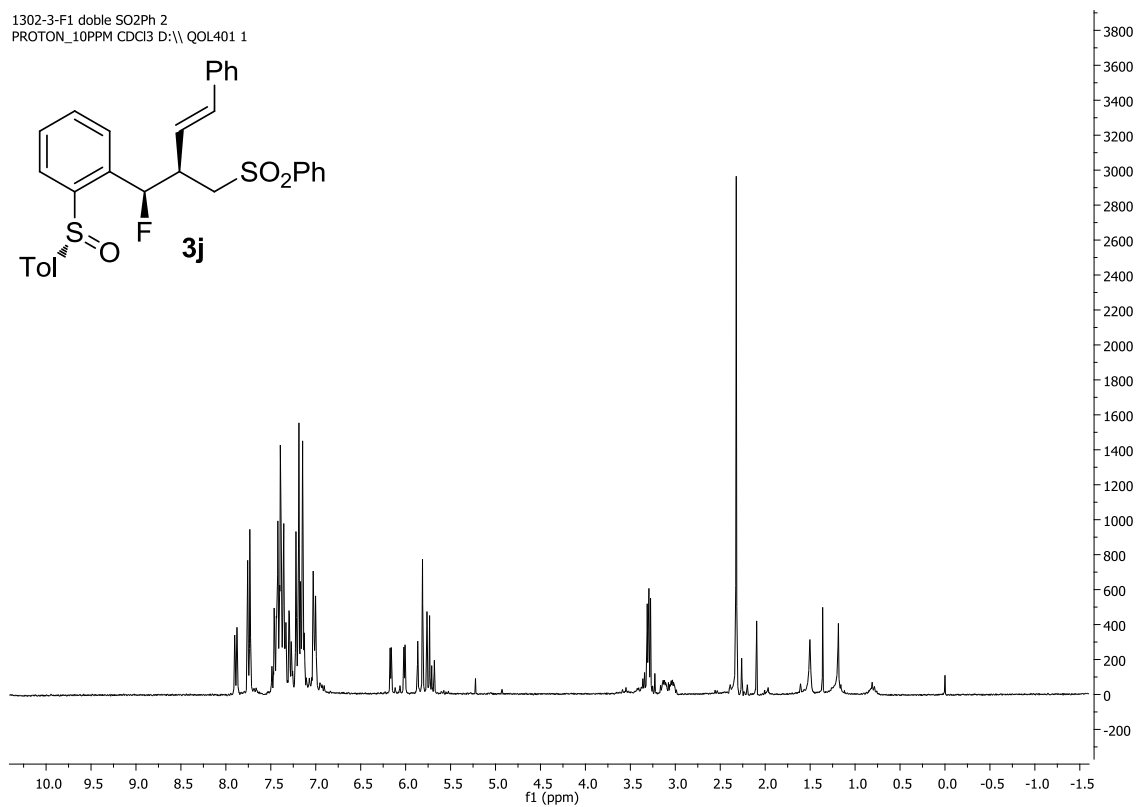
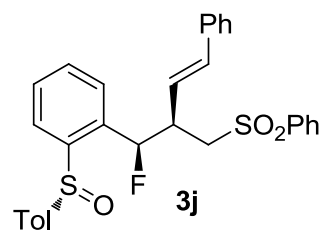
1002-4-MR pCN 2
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



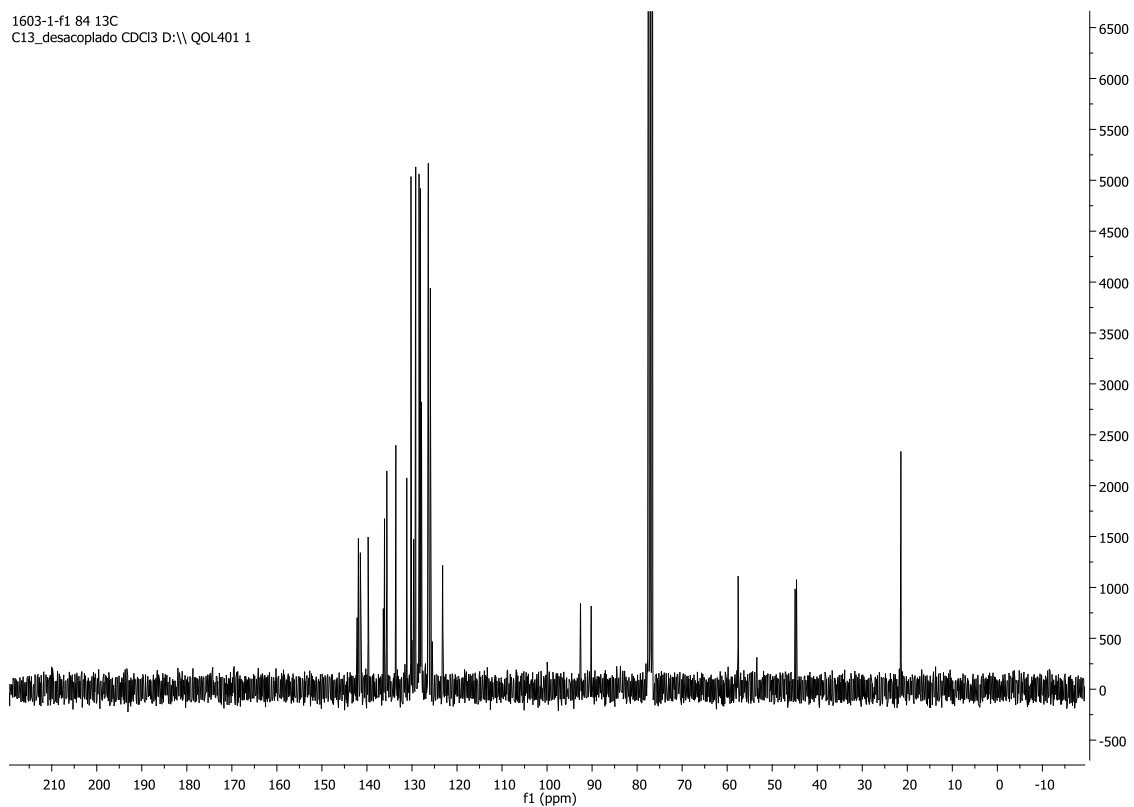
1803-1-F1 pCN 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

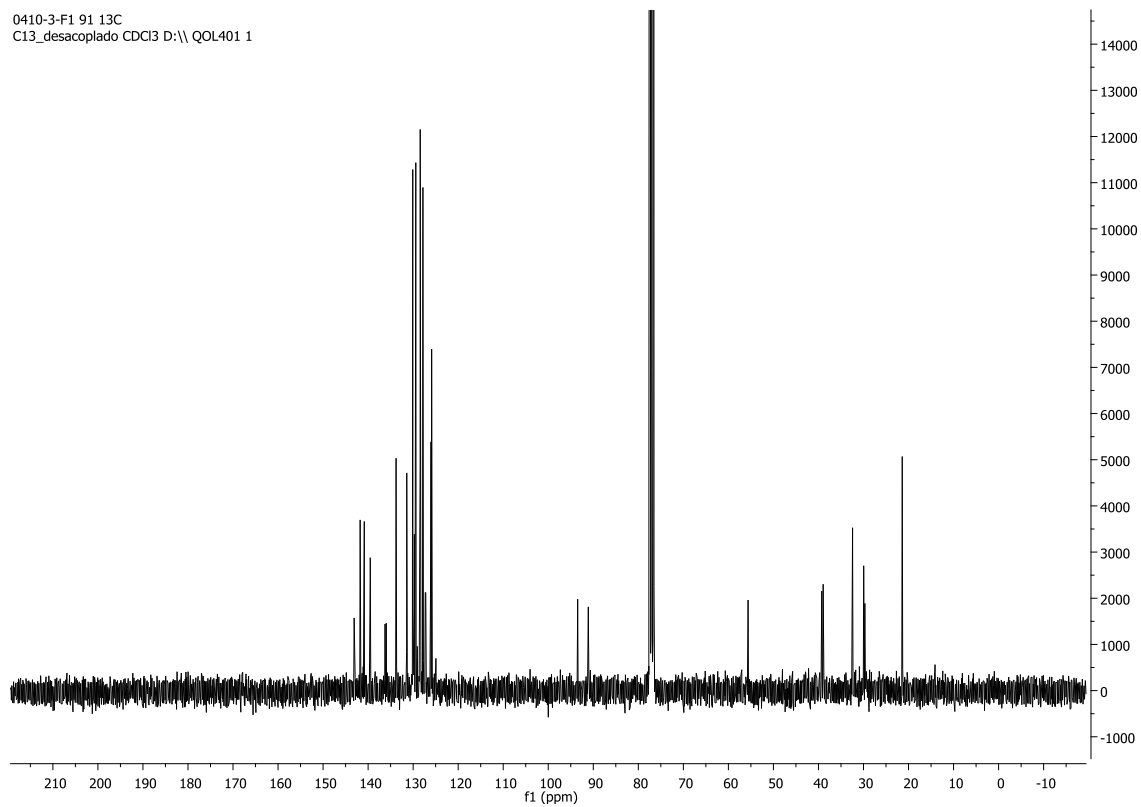
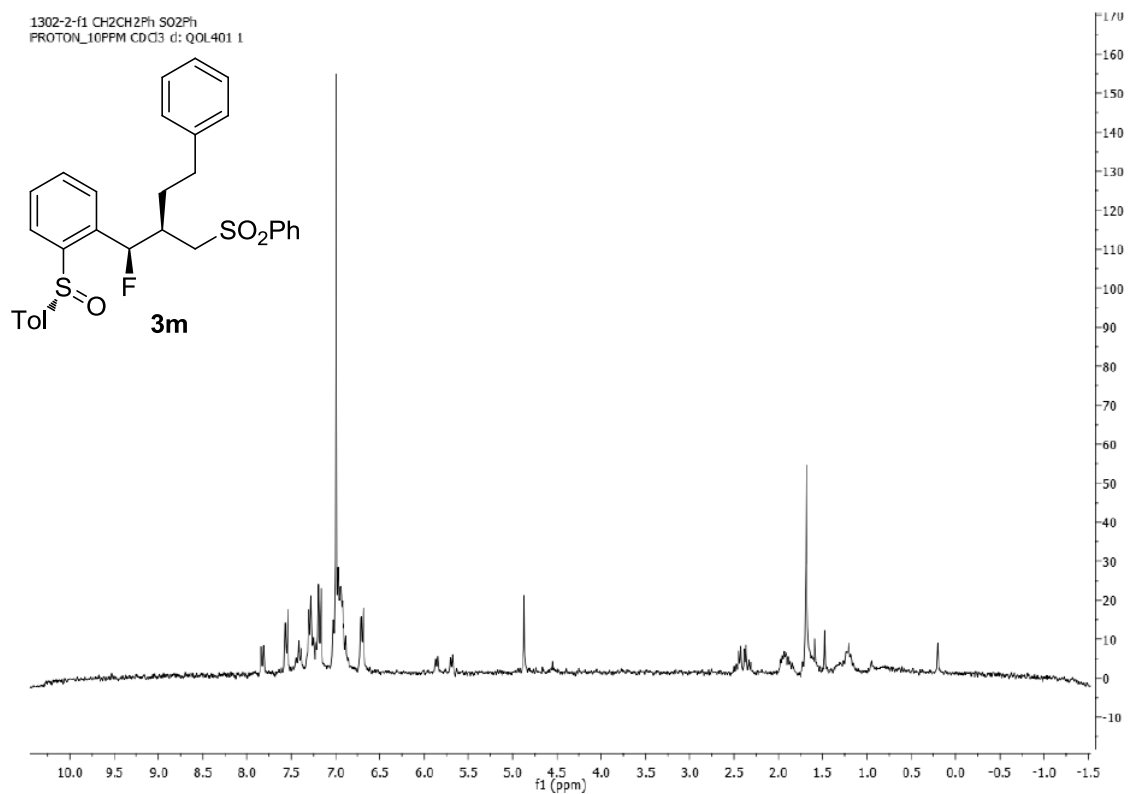


1302-3-F1 doble SO₂Ph 2
 PROTON_10PPM CDCl₃ D:\ QOL401 1

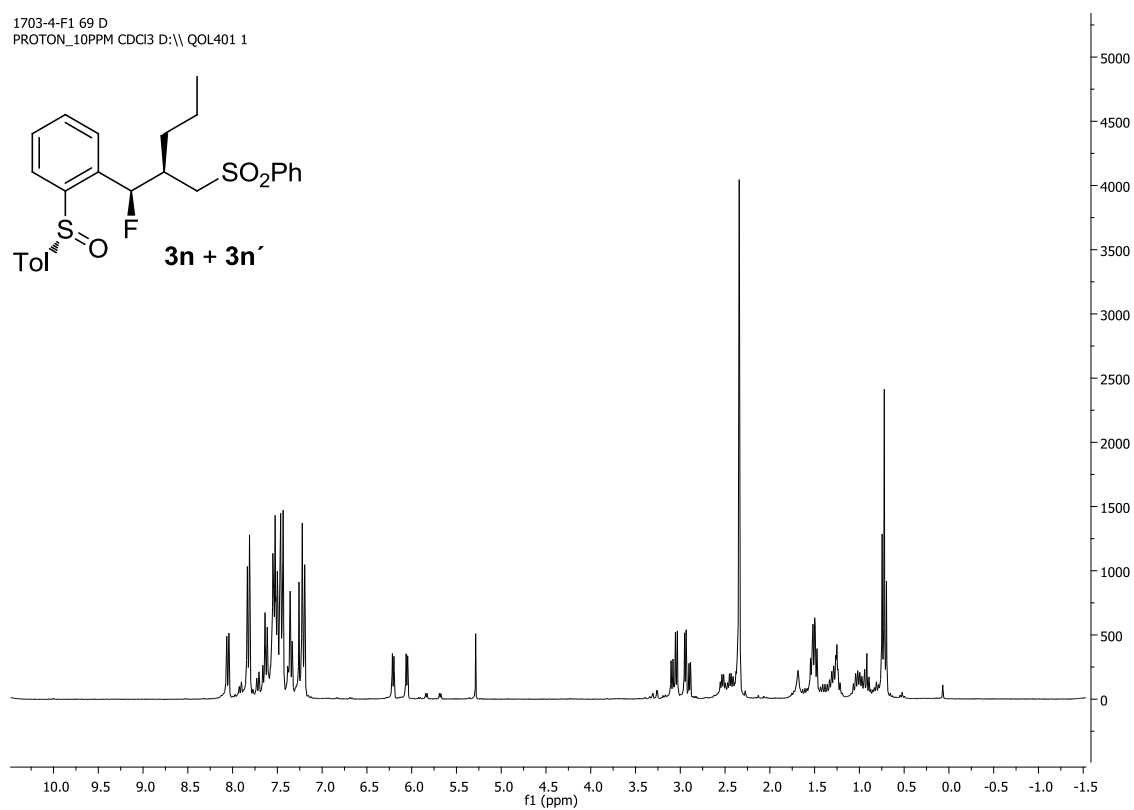
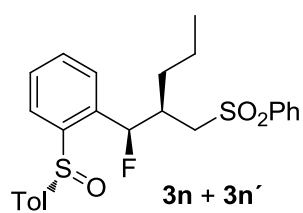


1603-1-f1 84 13C
 C13_desacoplado CDCl₃ D:\ QOL401 1

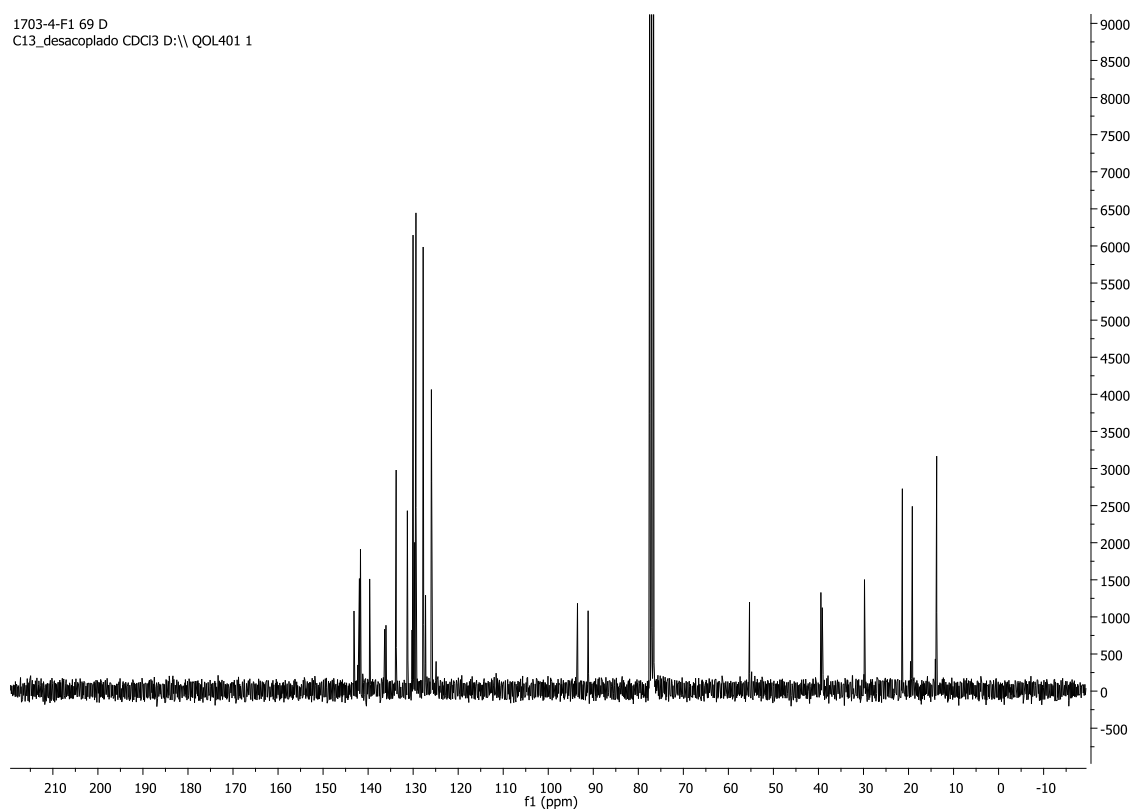




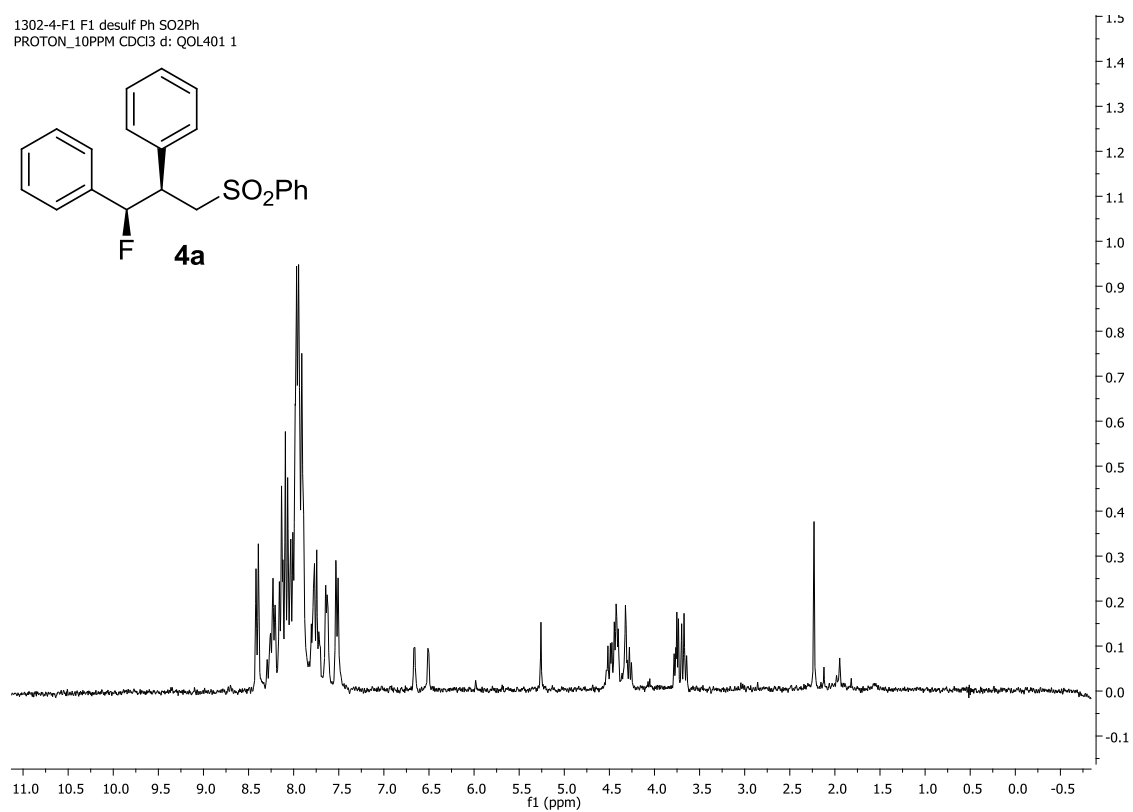
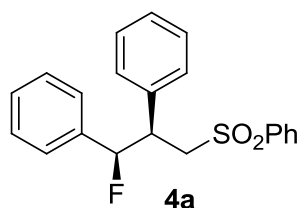
1703-4-F1 69 D
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



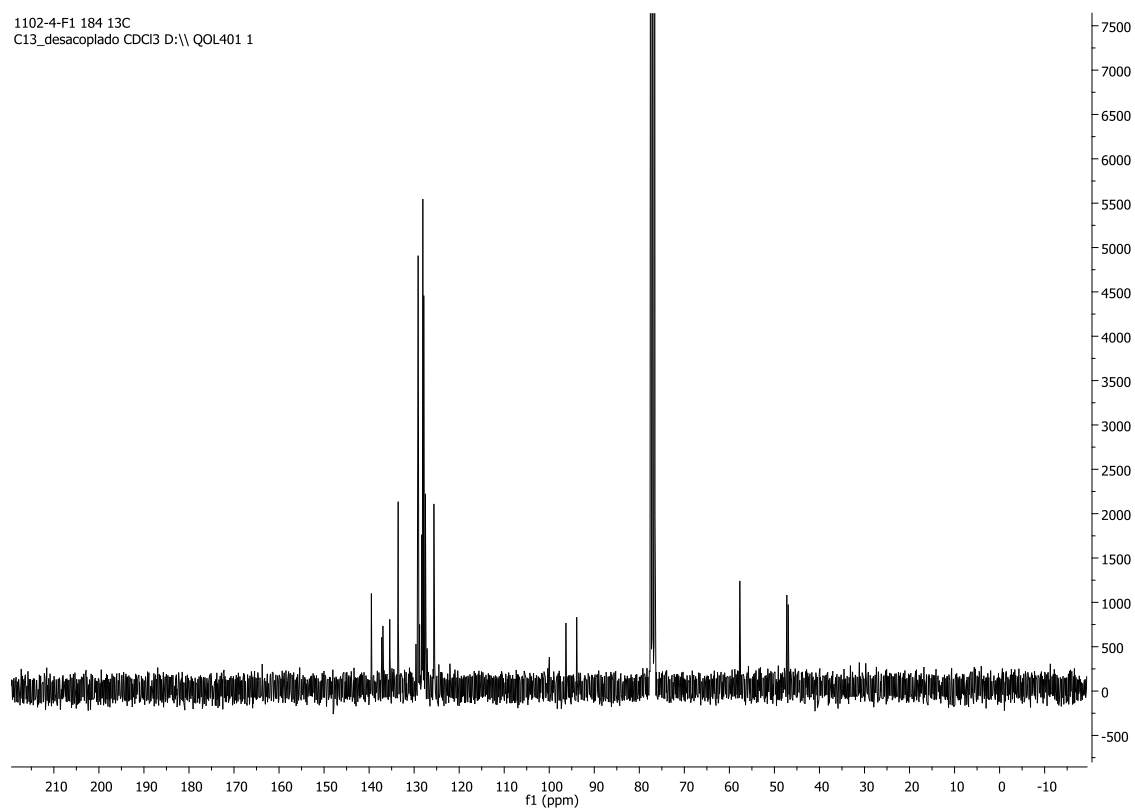
1703-4-F1 69 D
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



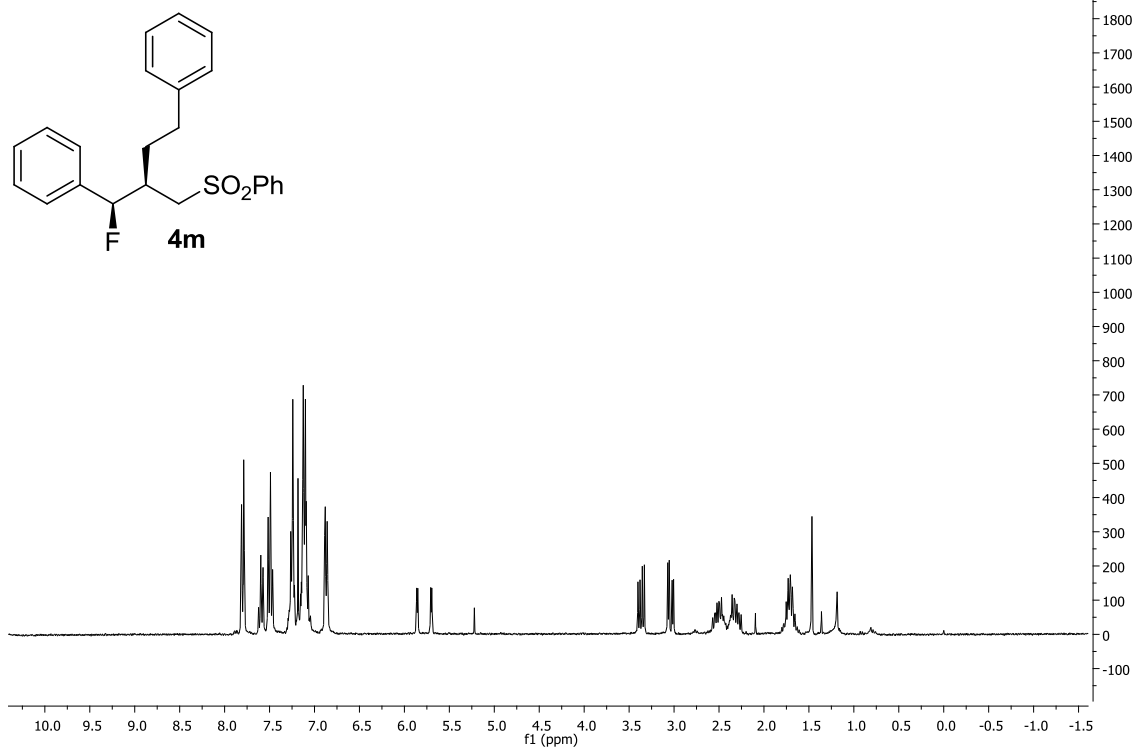
1302-4-F1 F1 desulf Ph SO₂Ph
PROTON_10PPM CDCl₃ d: QOL401 1



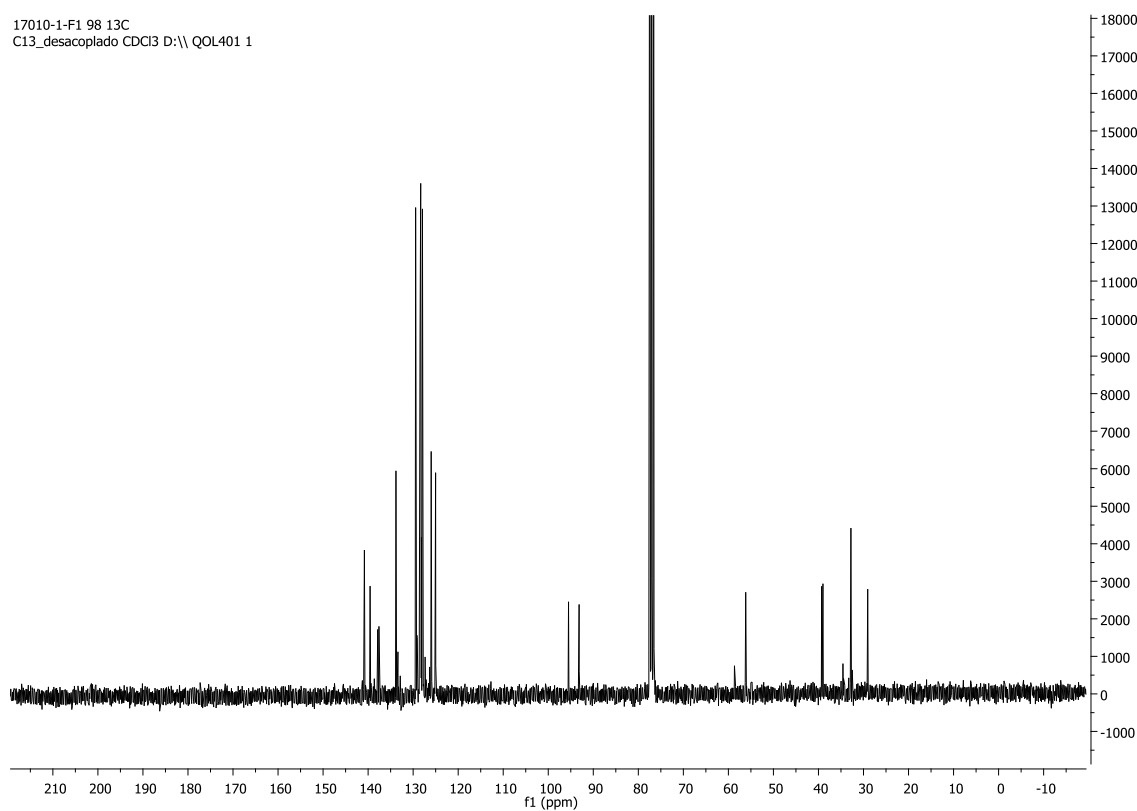
1102-4-F1 184 13C
C13_desacoplado CDCl₃ D:\\ QOL401 1



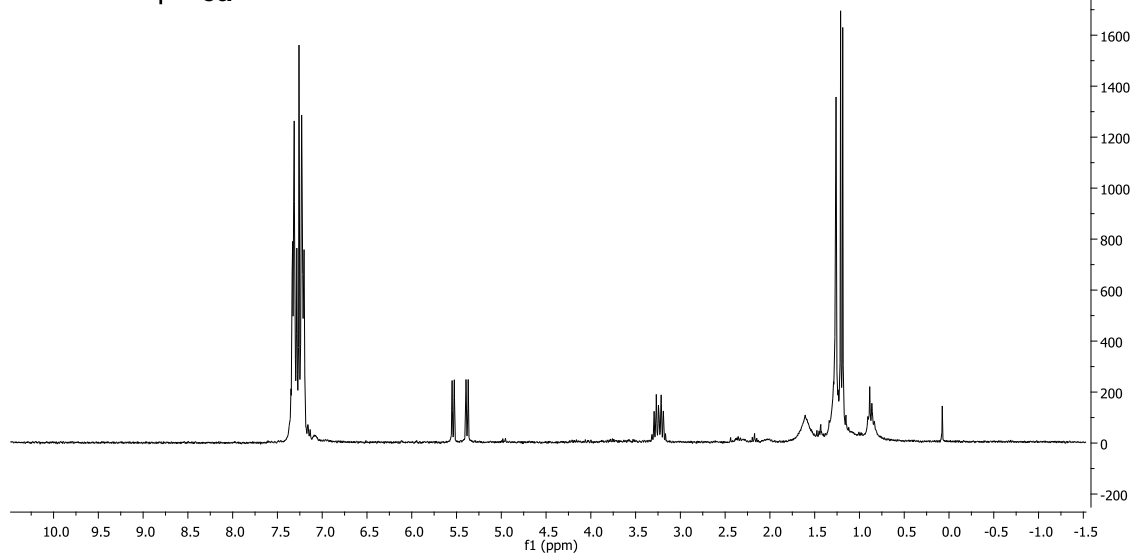
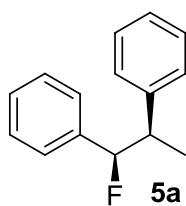
1302-5-F1 desul CH2CH2Ph SO2Ph 2
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



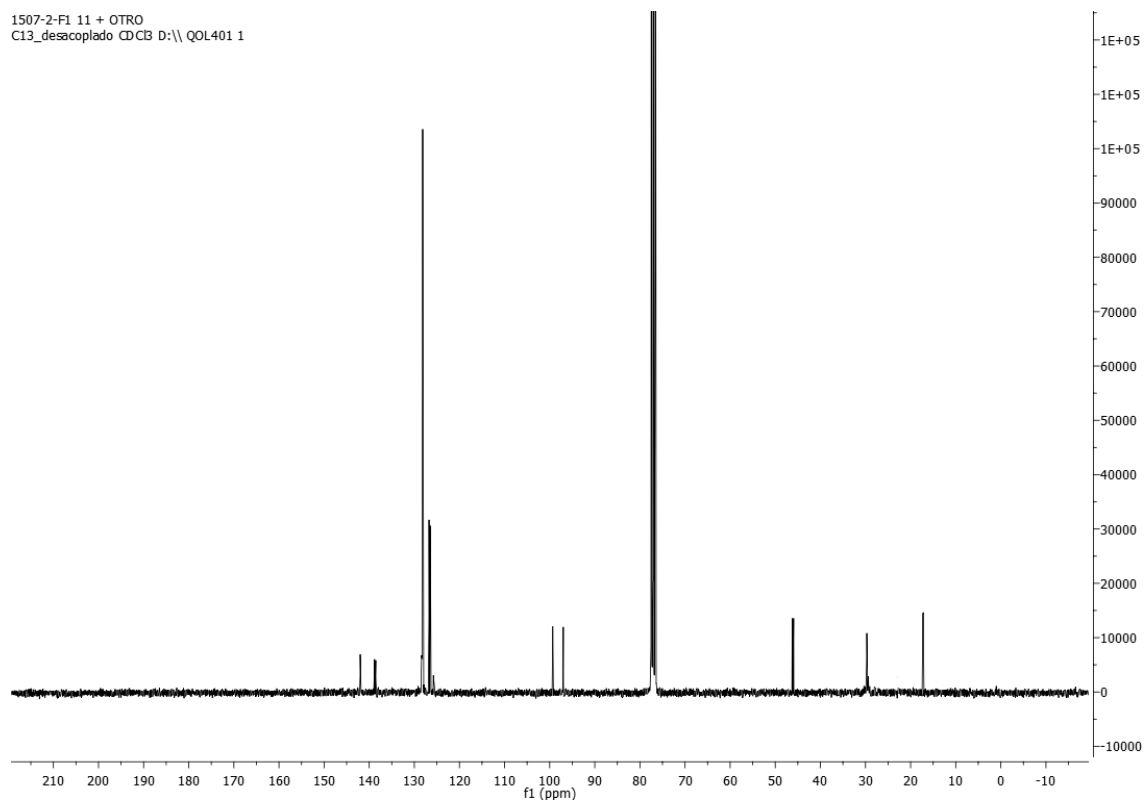
17010-1-F1 98 13C
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



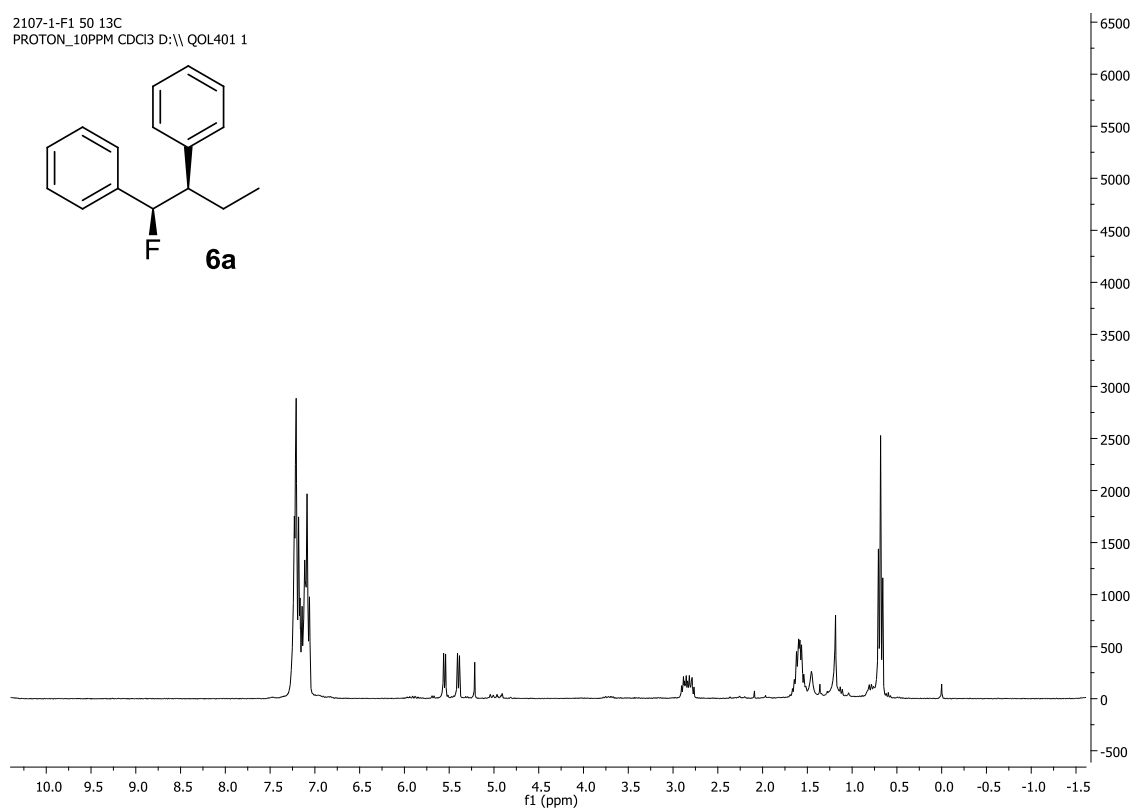
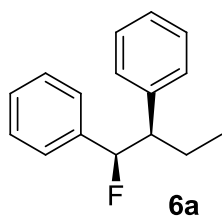
1507-2-F1 11 + OTRO
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



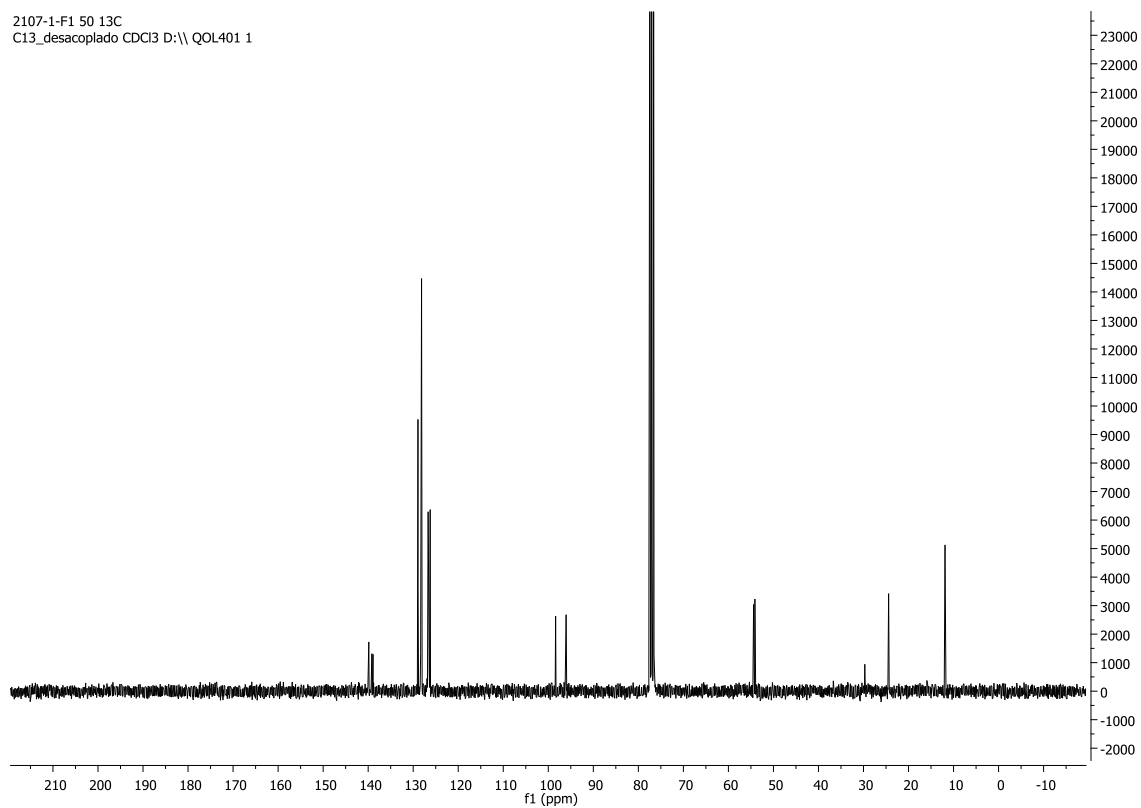
1507-2-F1 11 + OTRO
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



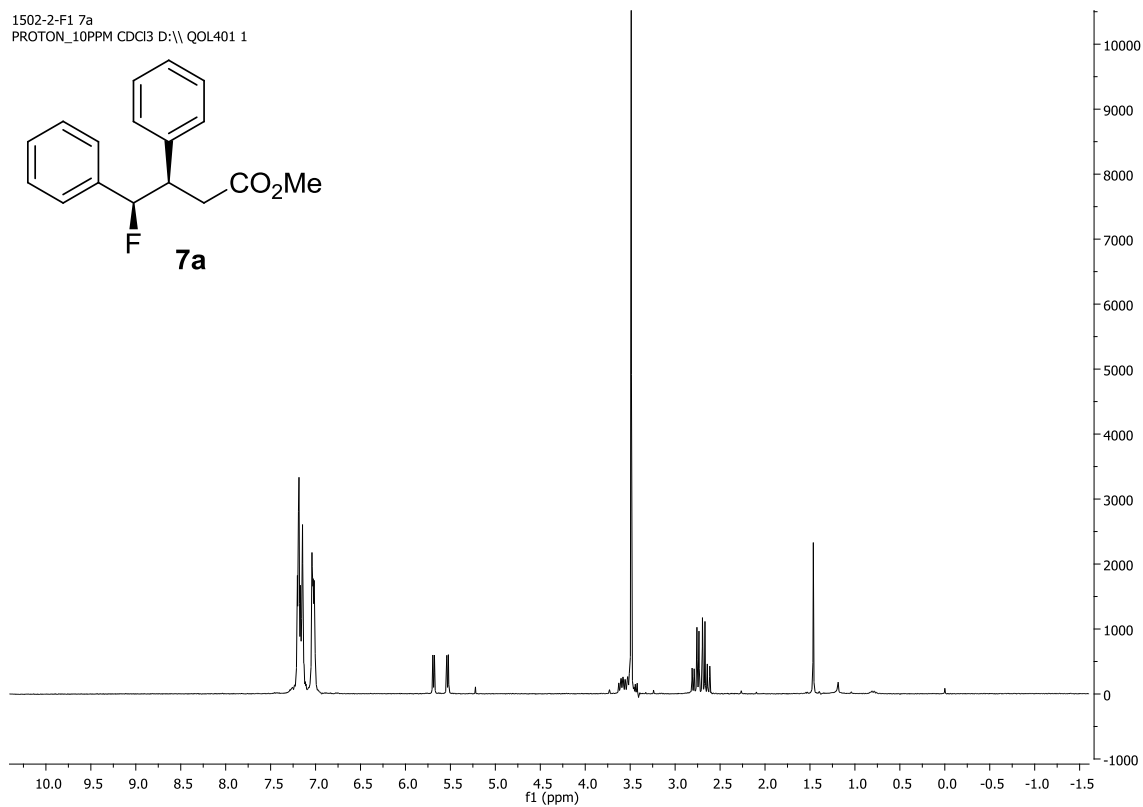
2107-1-F1 50 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



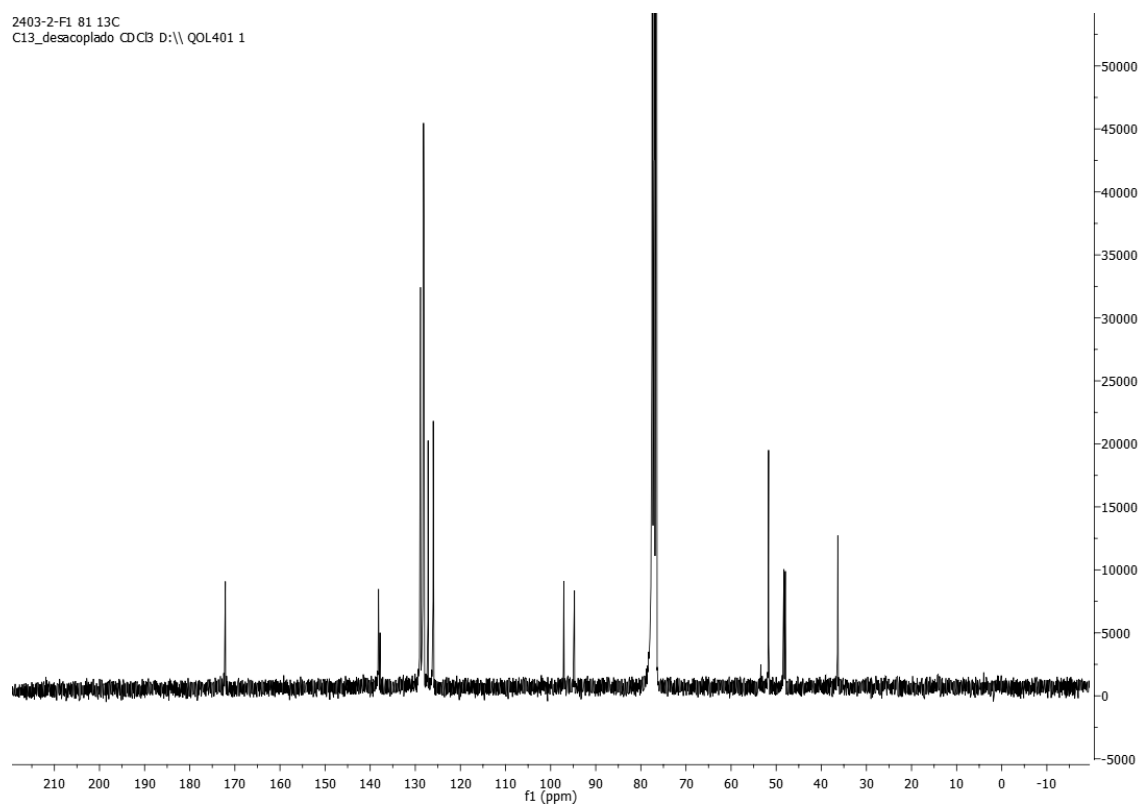
2107-1-F1 50 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



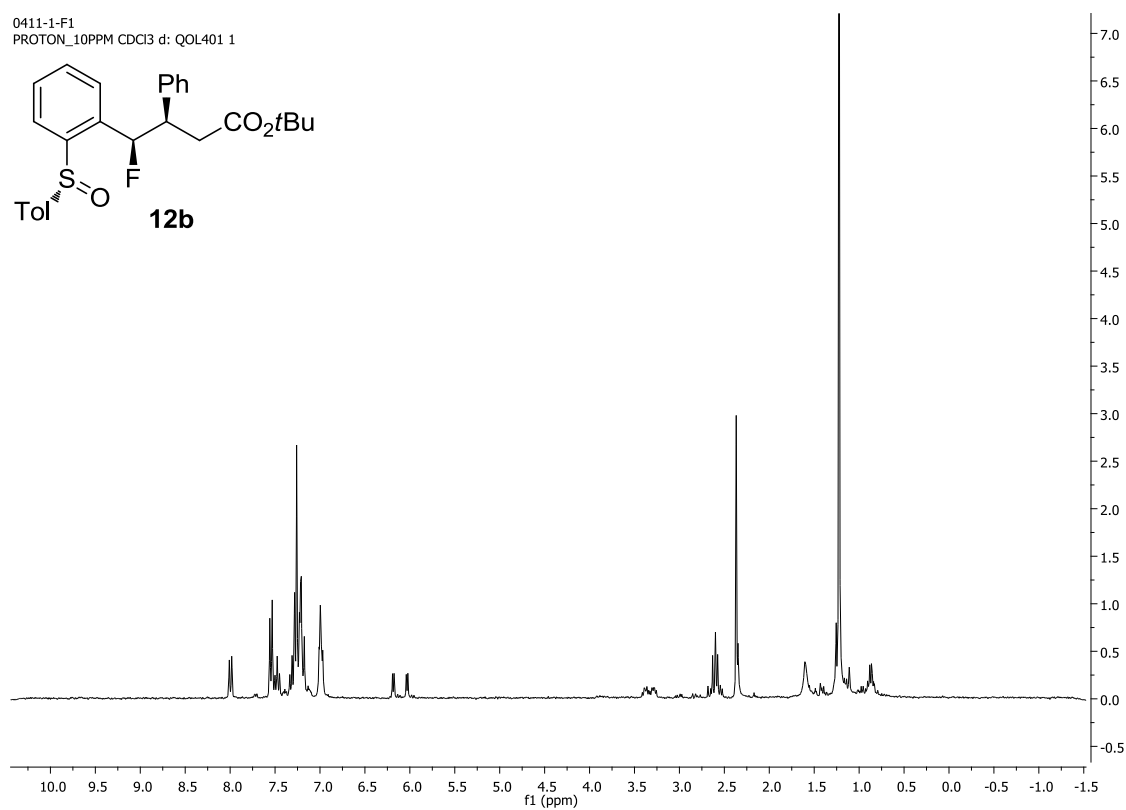
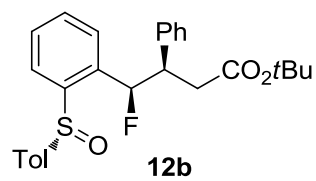
1502-2-F1 7a
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



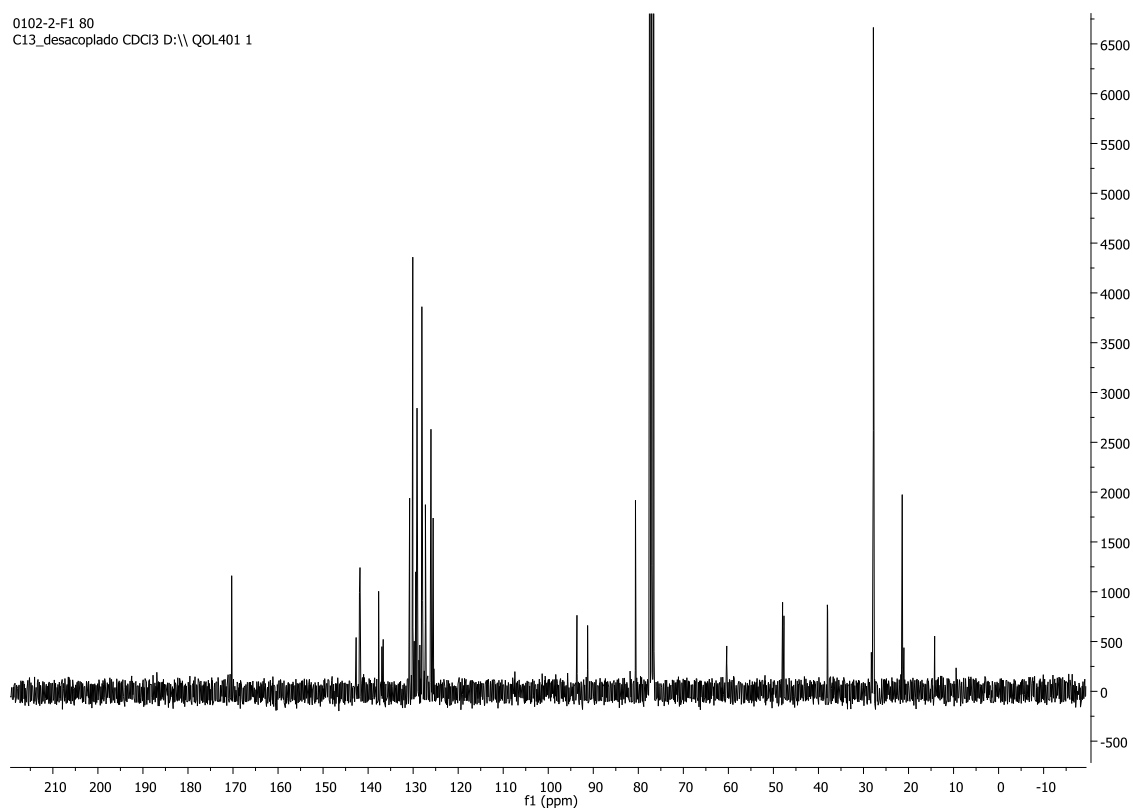
2403-2-F1 81 13C
C13_descoplado CDCl3 D:\QOL401 1



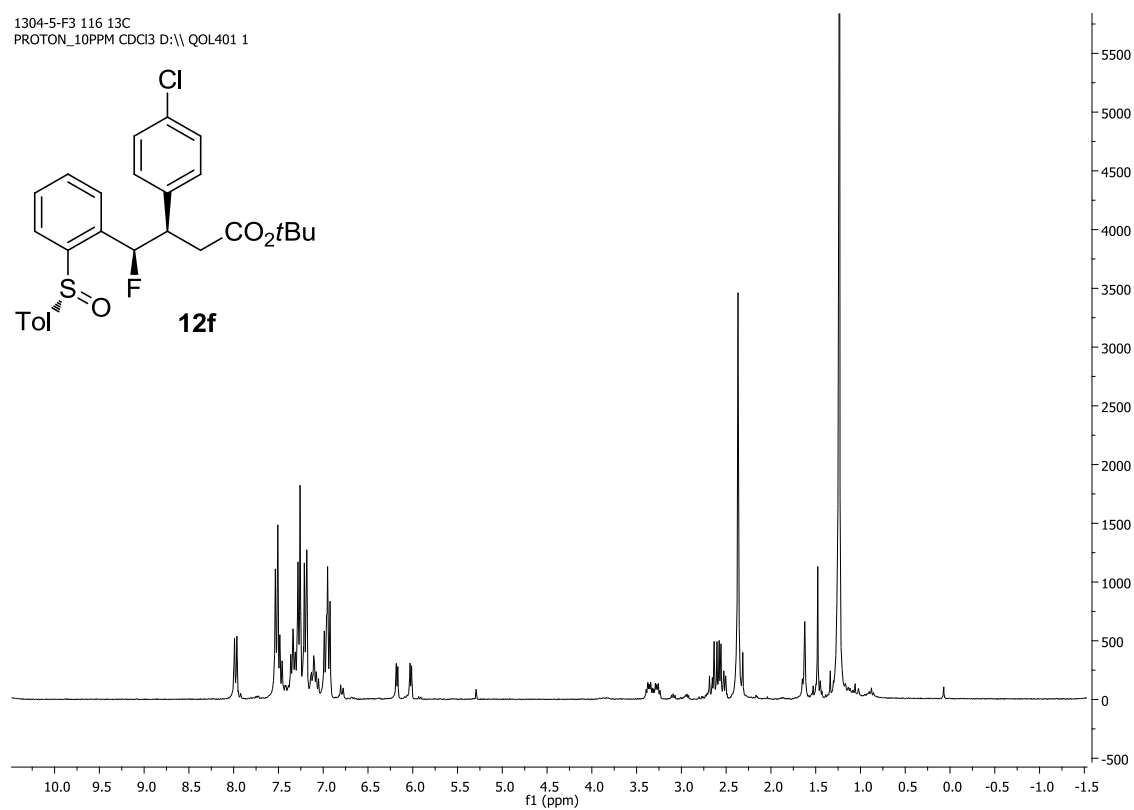
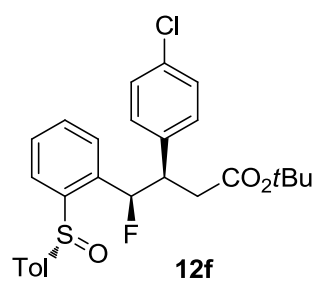
0411-1-F1
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



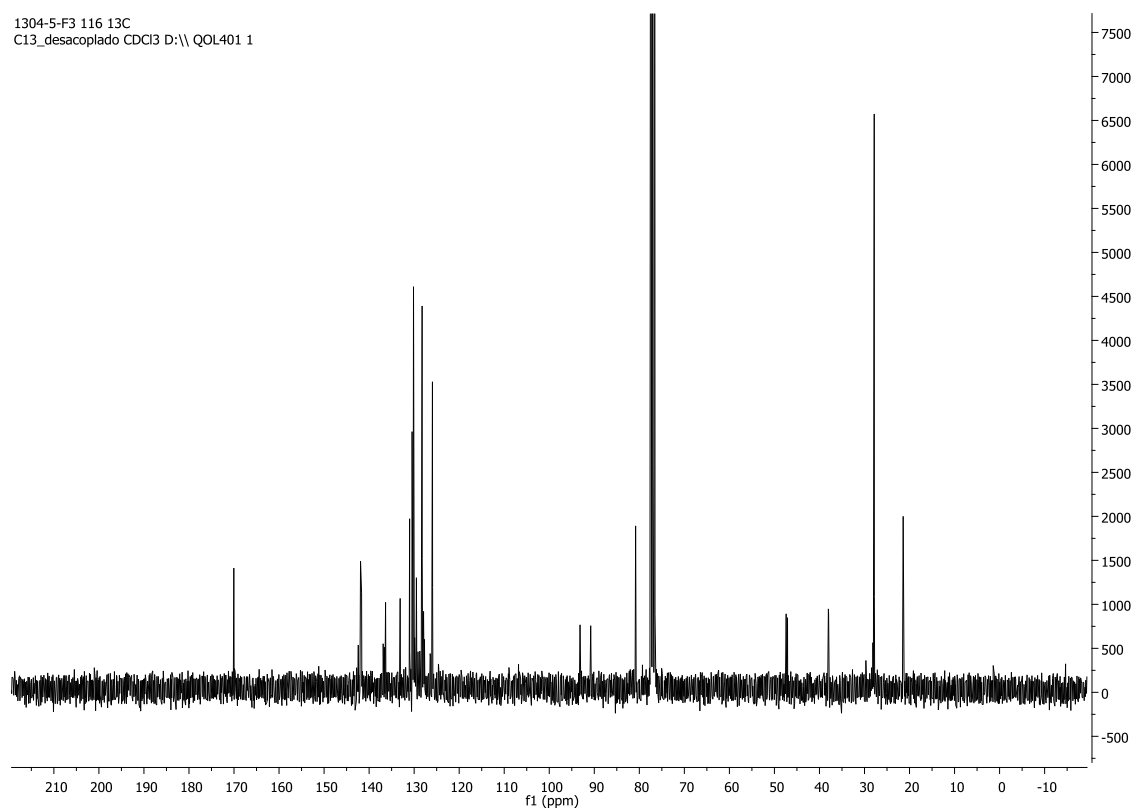
0102-2-F1 80
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



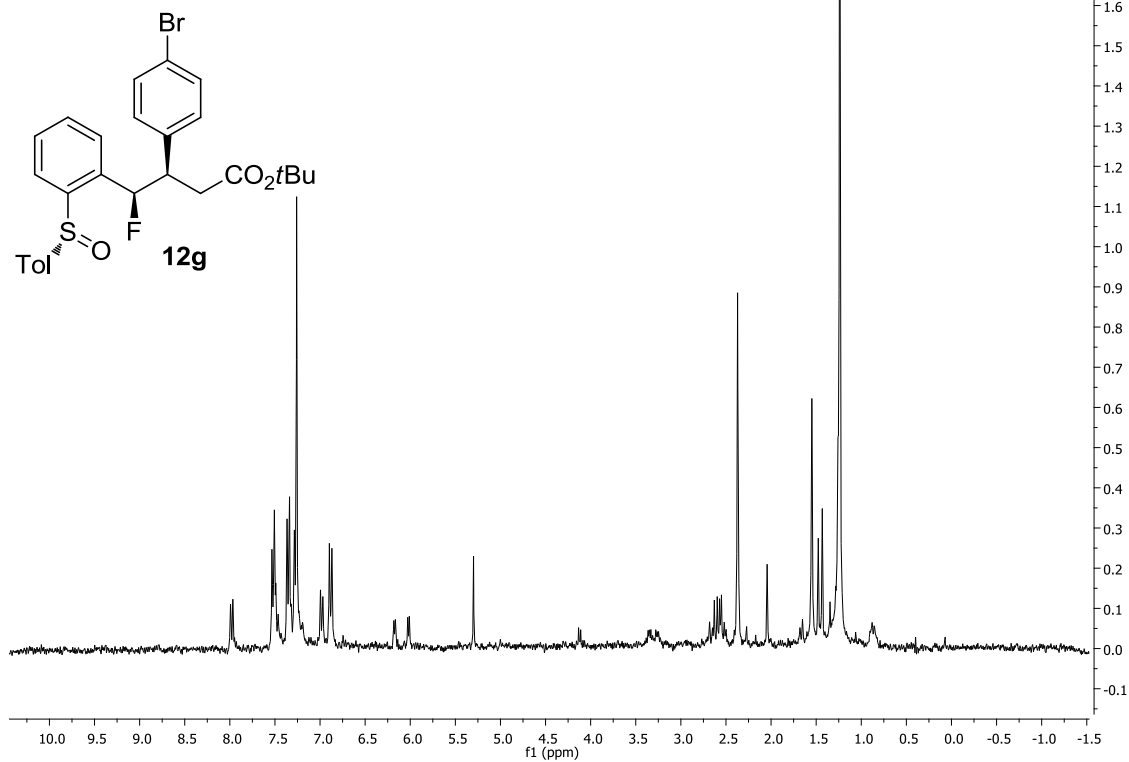
1304-5-F3 116 13C
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



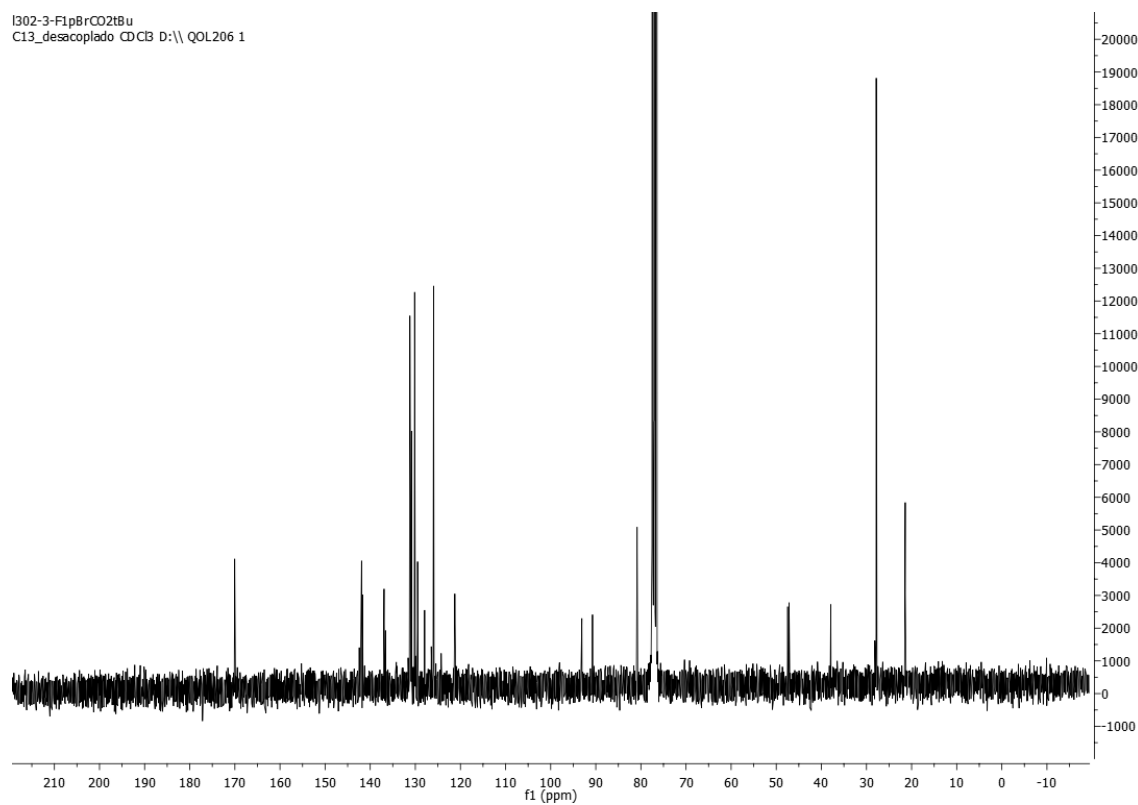
1304-5-F3 116 13C
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

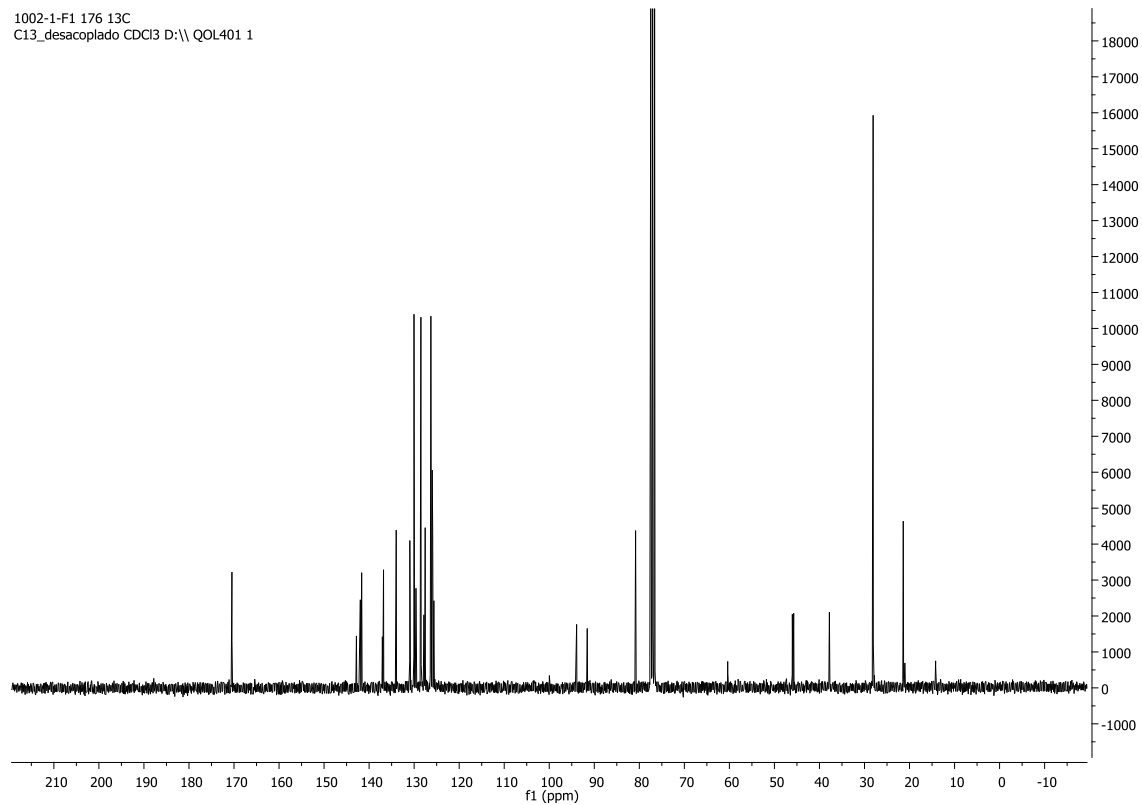
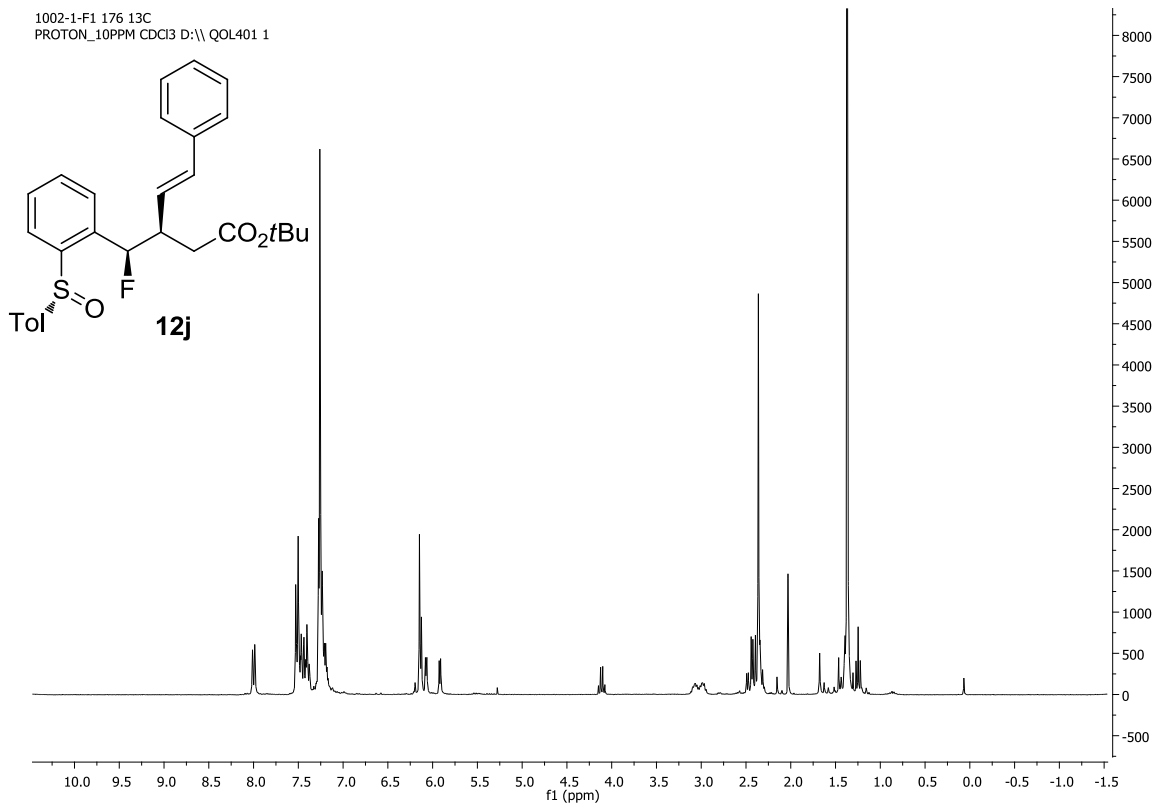


1302-3-f1 pBr CO2tBu
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1

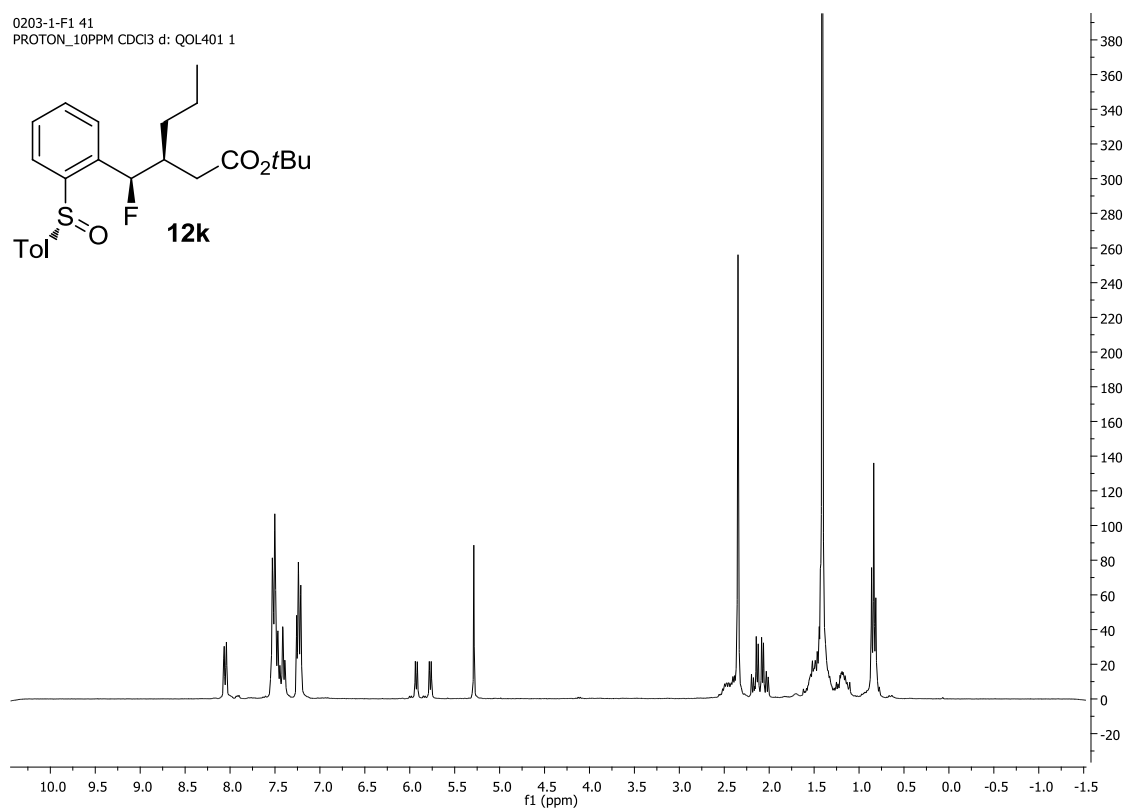
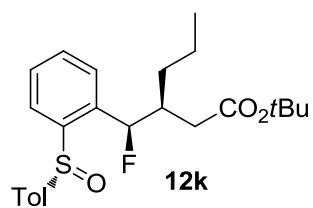


1302-3-F1pBrCO2tBu
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL206 1

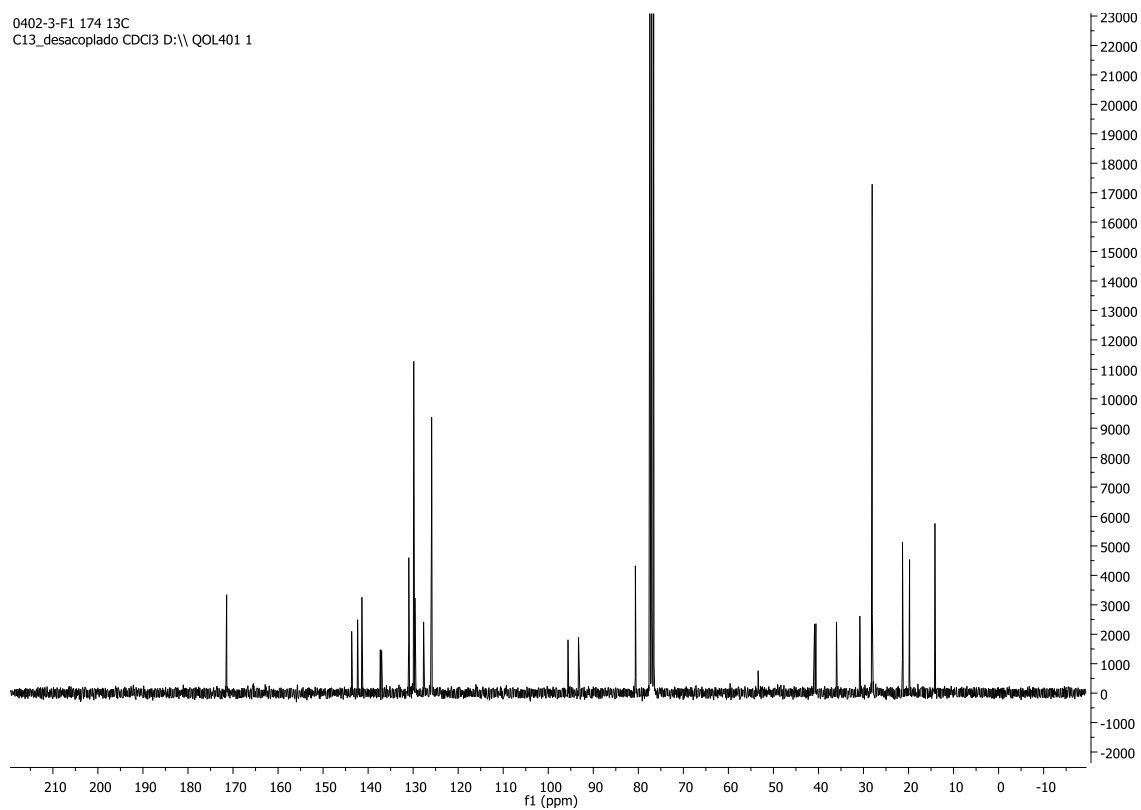




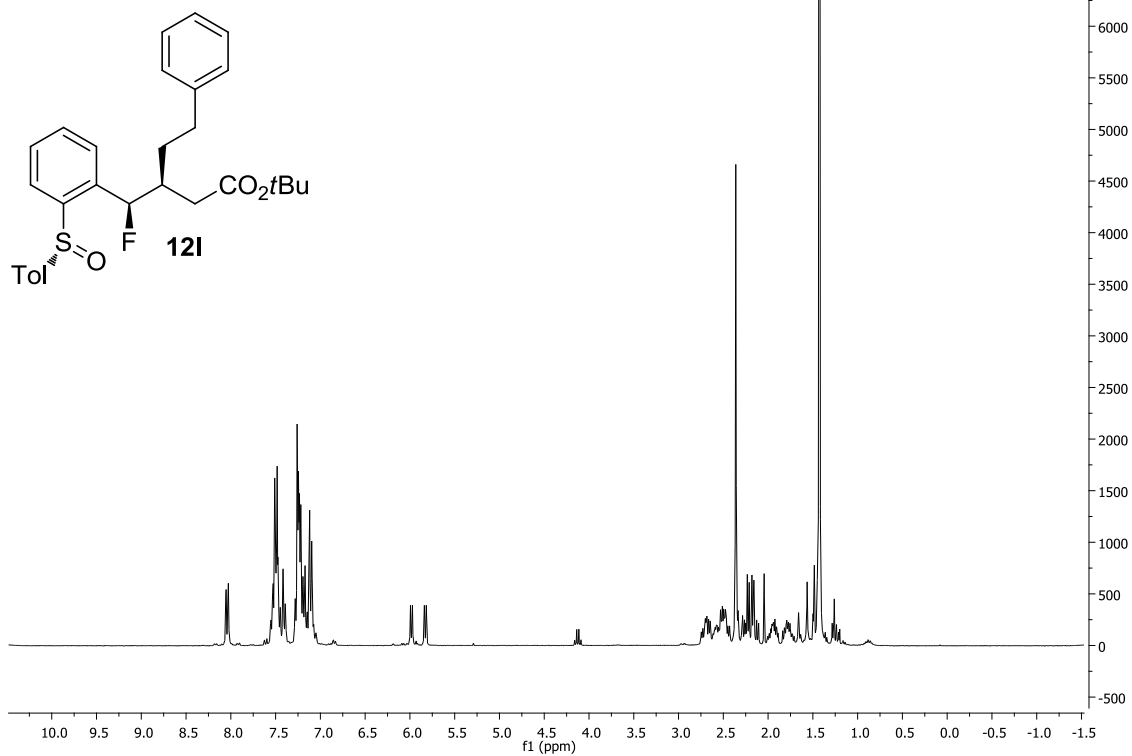
0203-1-F1 41
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



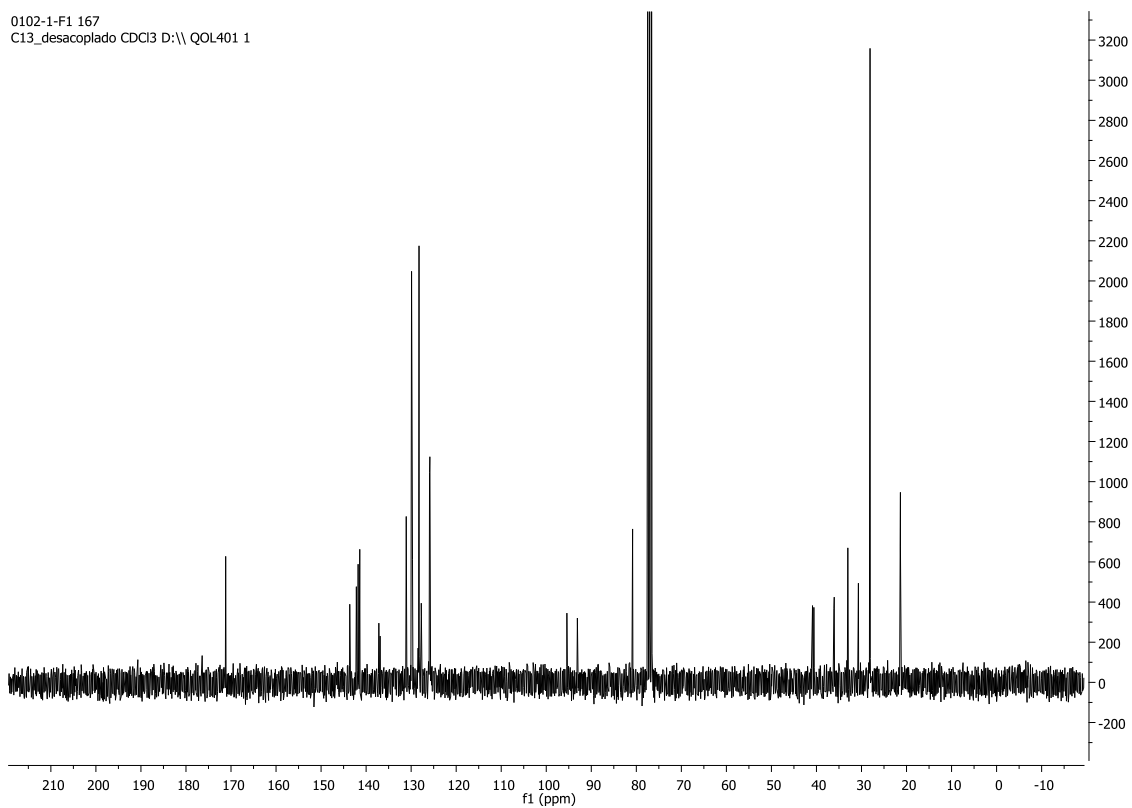
0402-3-F1 174 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



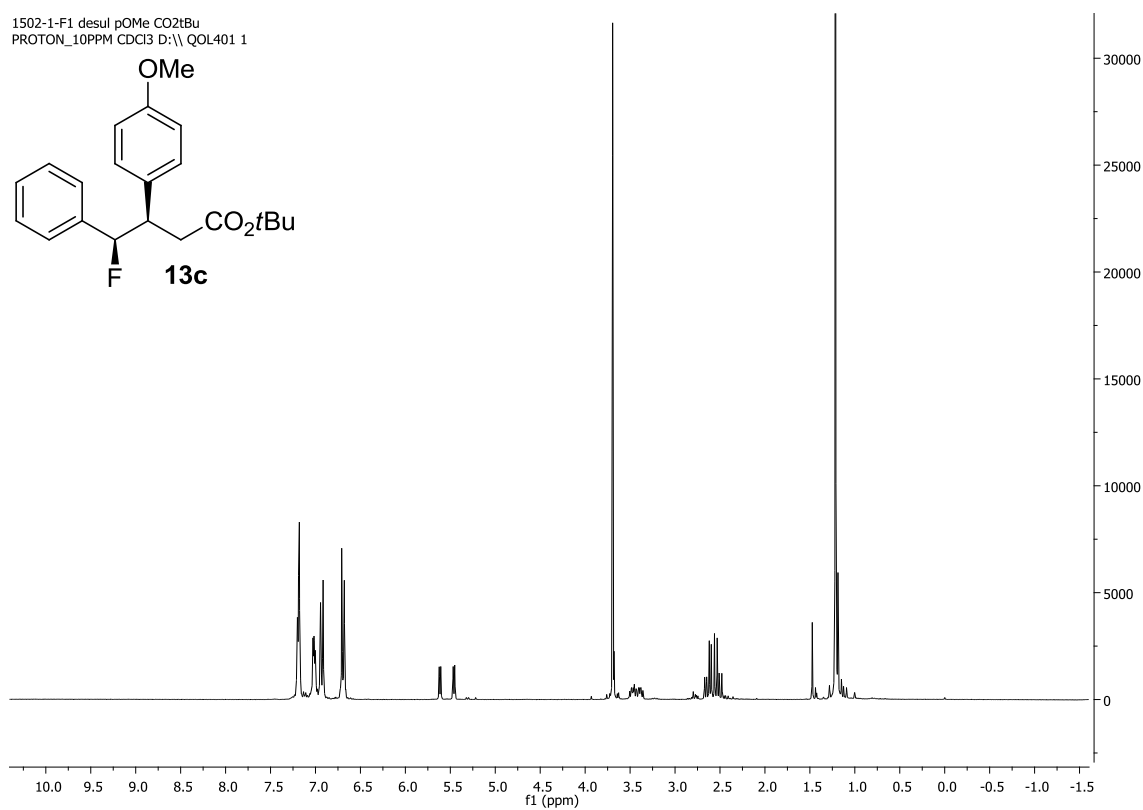
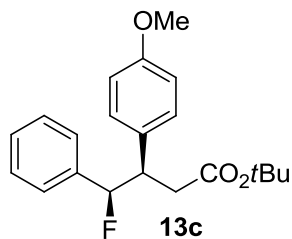
0102-1-F1 167
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



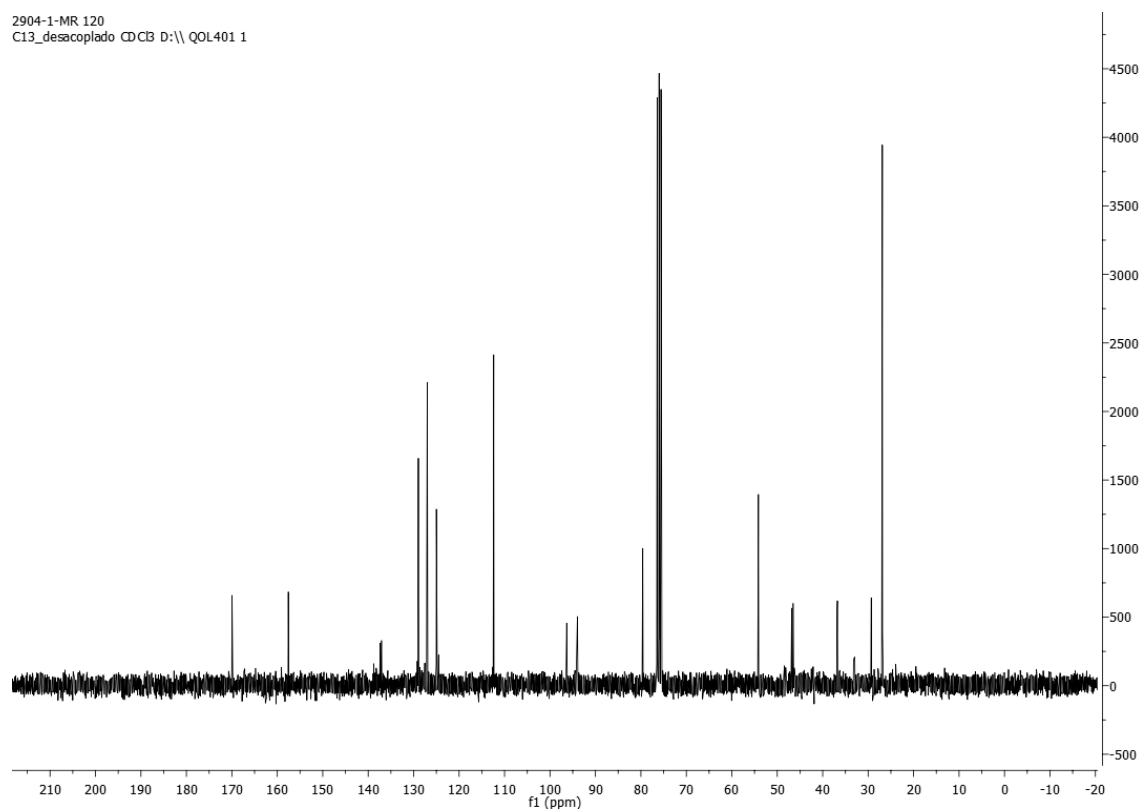
0102-1-F1 167
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



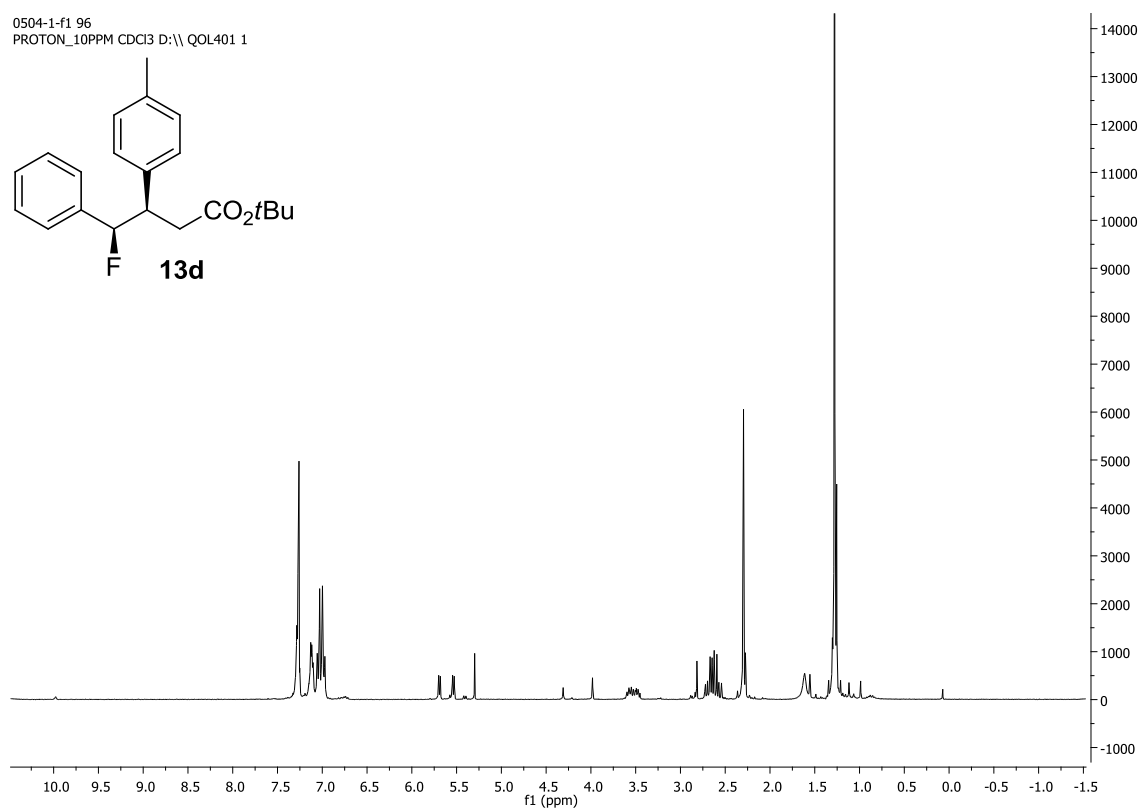
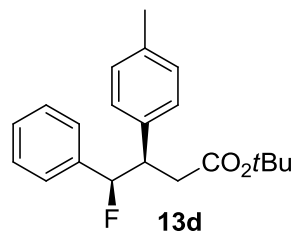
1502-1-F1 desul pOMe CO2tBu
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



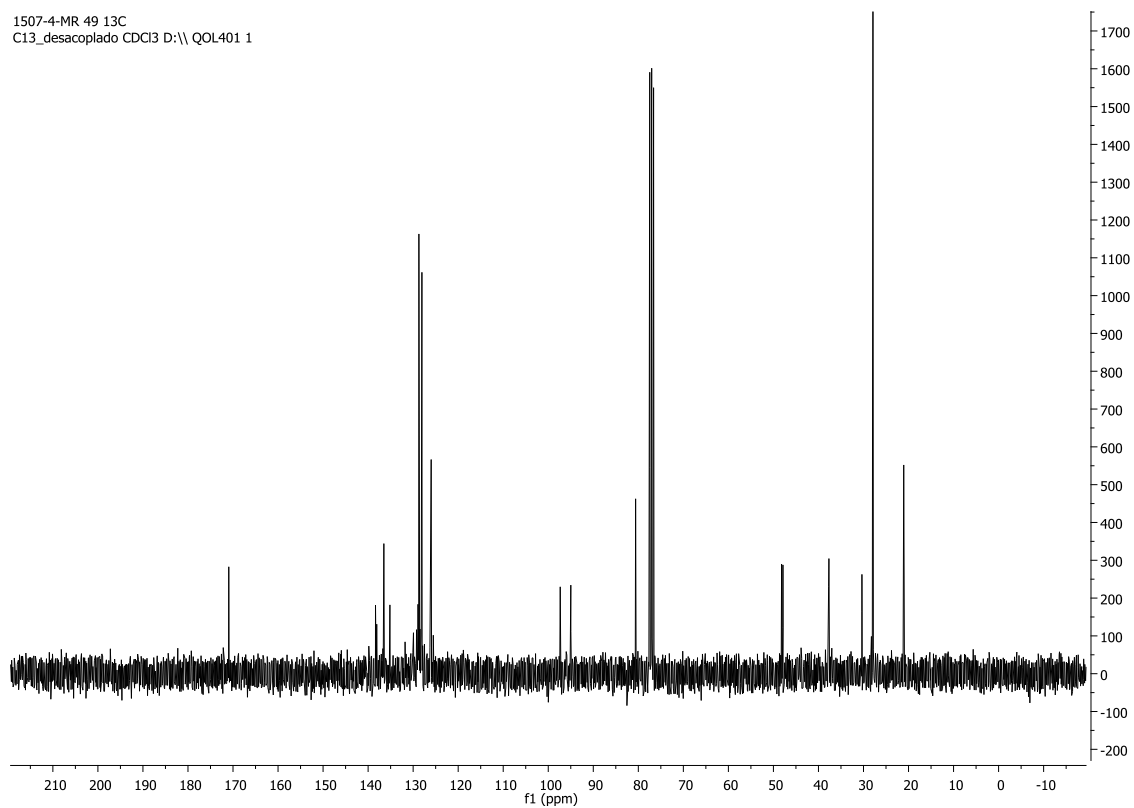
2904-1-MR 120
 C13_descoplado CDCl3 D:\QOL401 1



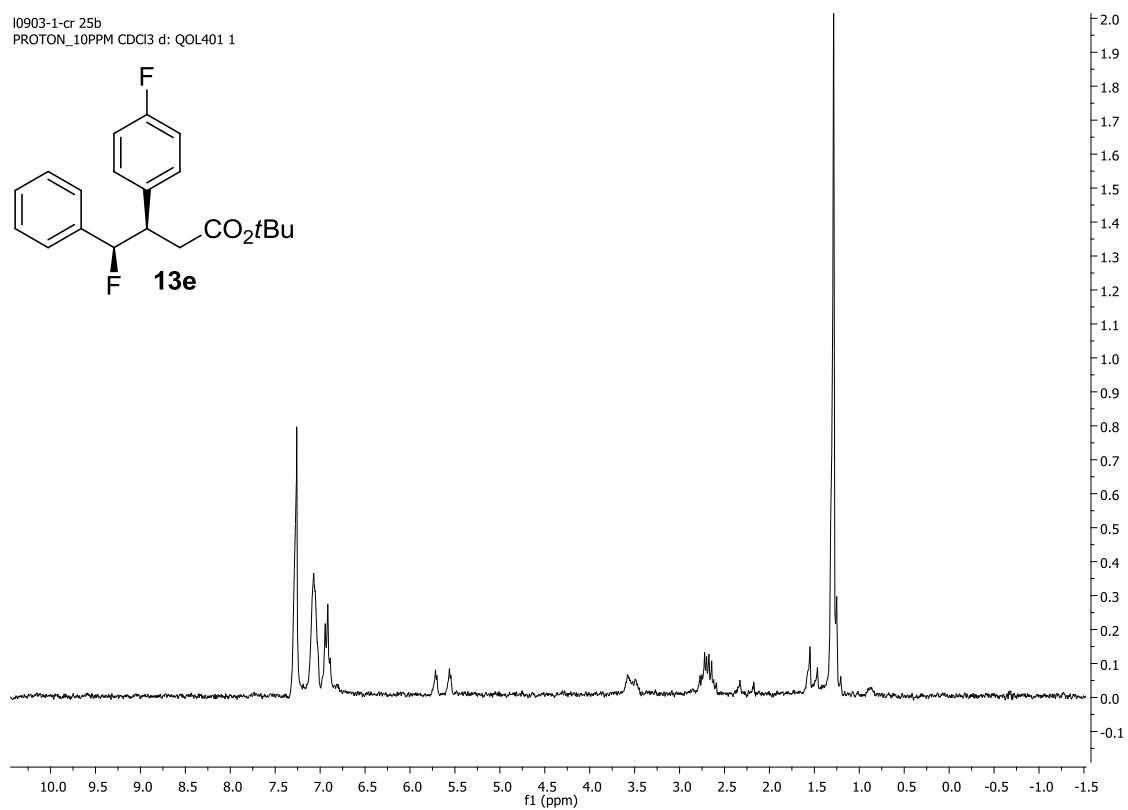
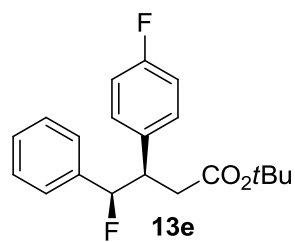
0504-1-f1 96
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



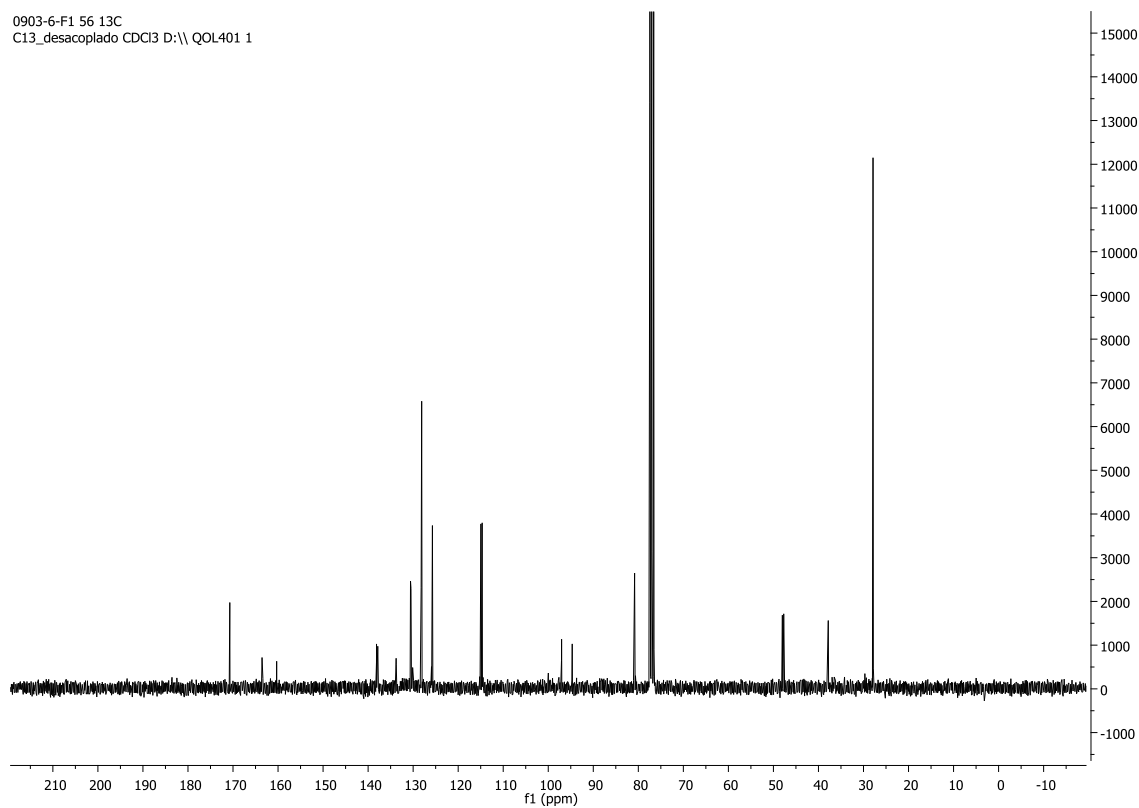
1507-4-MR 49 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



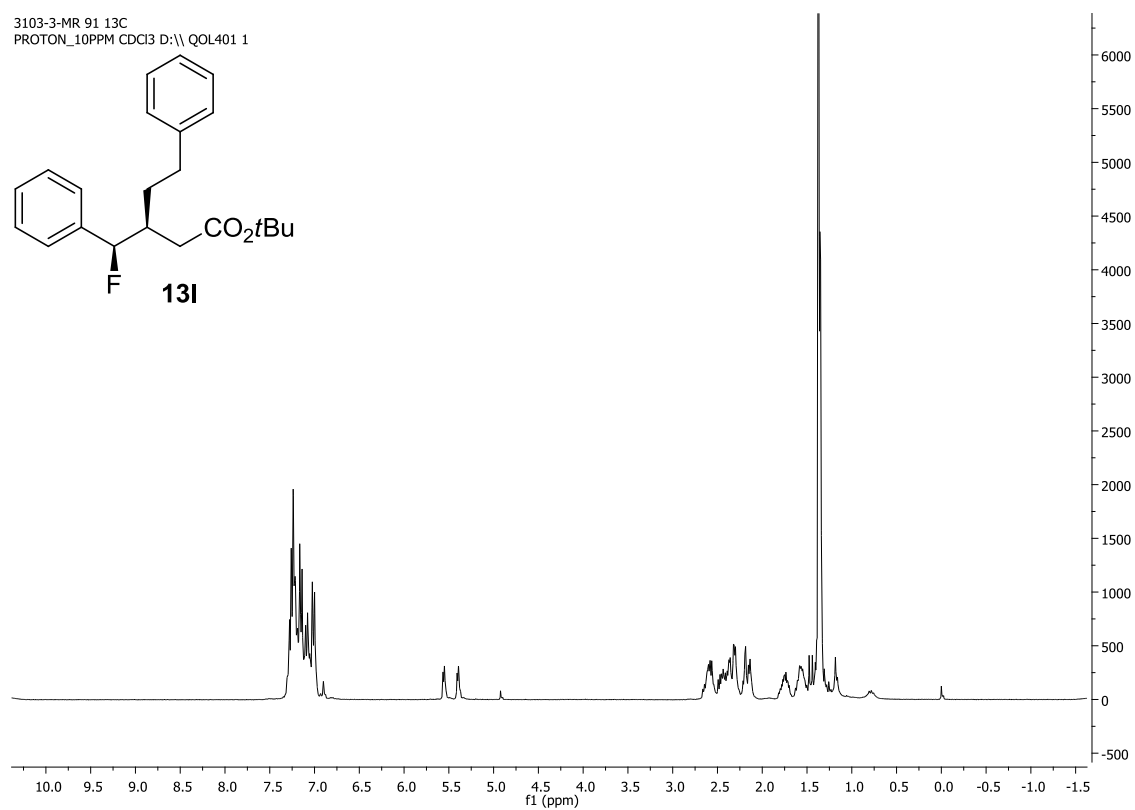
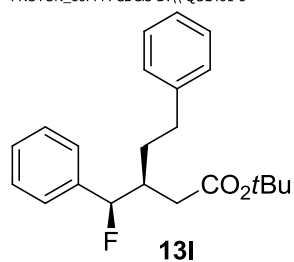
l0903-1-cr 25b
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



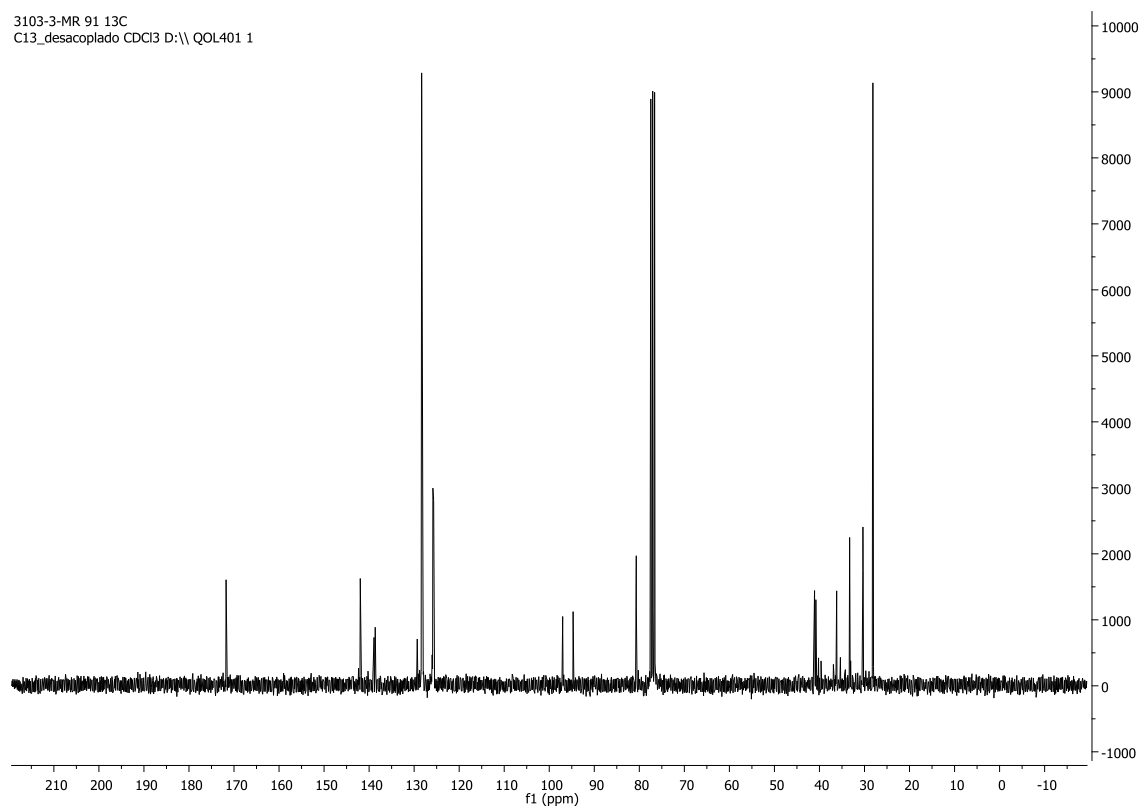
0903-6-F1 56 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1

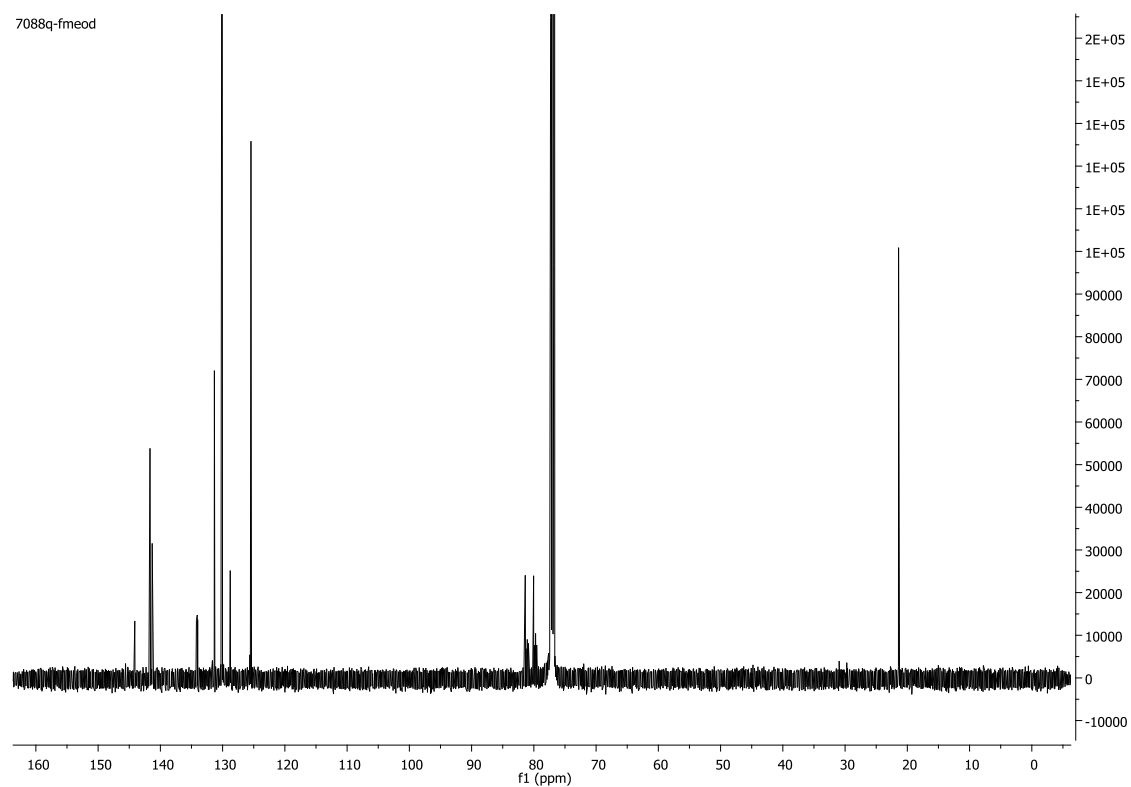
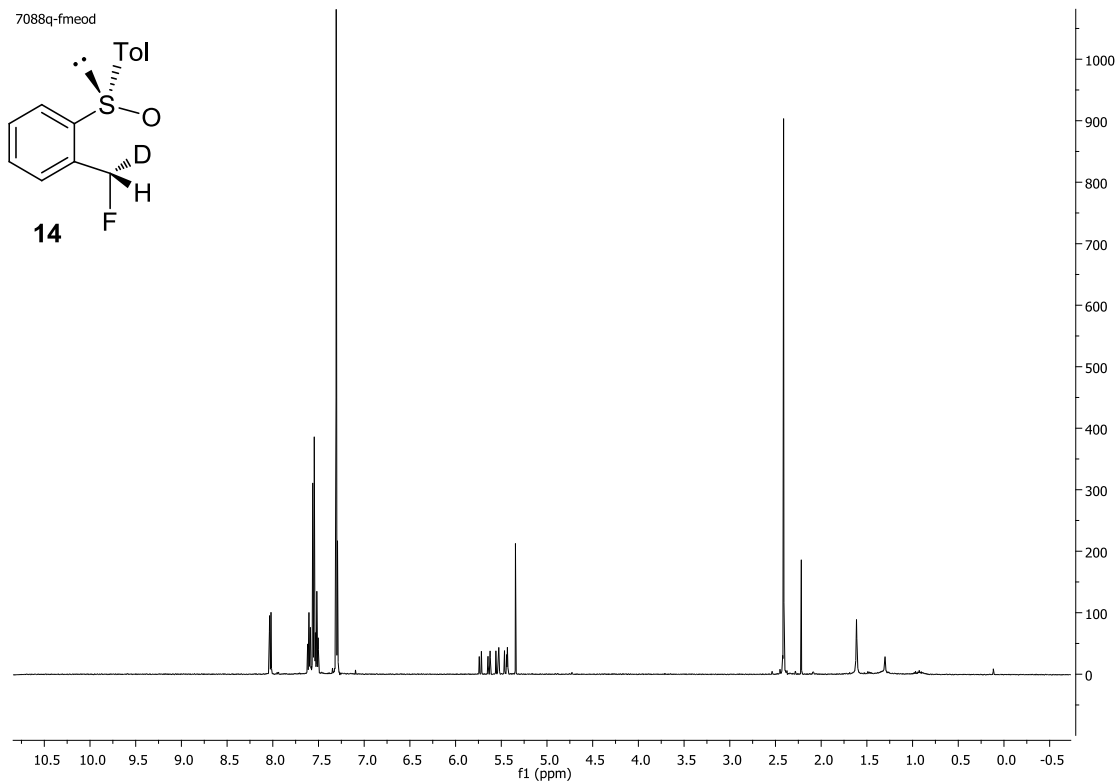


3103-3-MR 91 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1

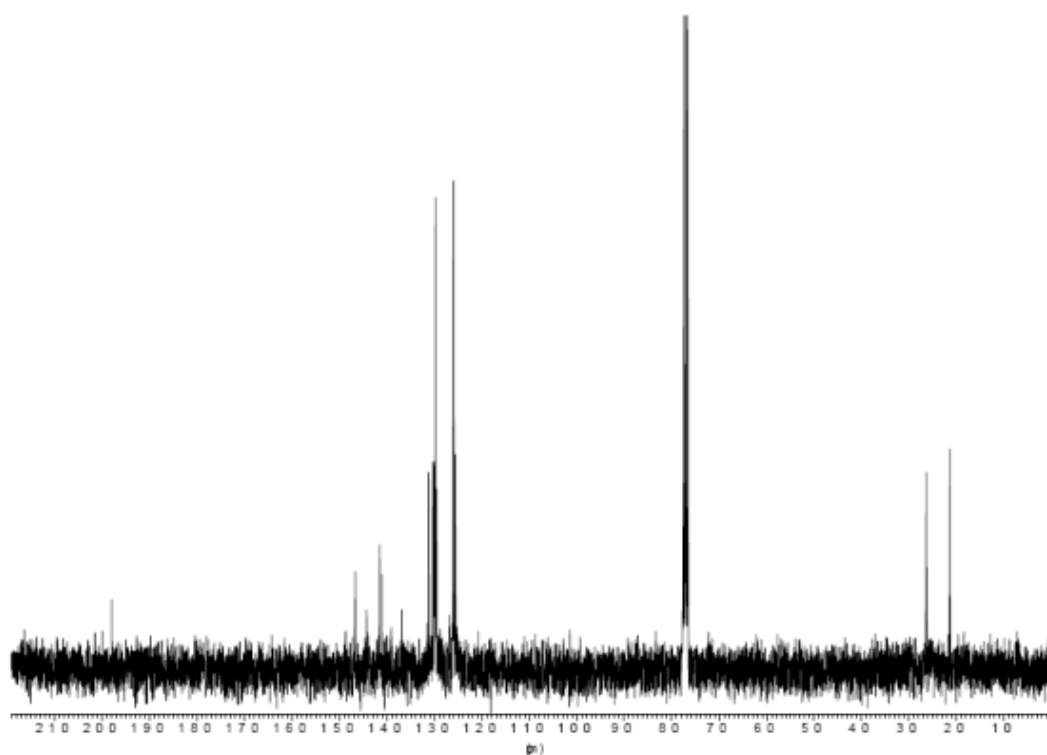
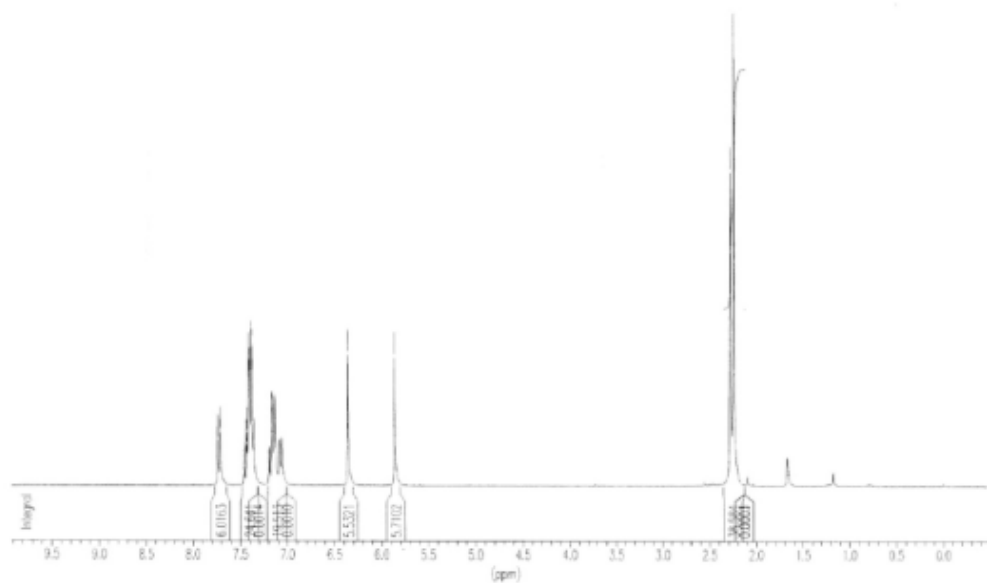
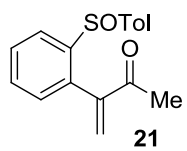


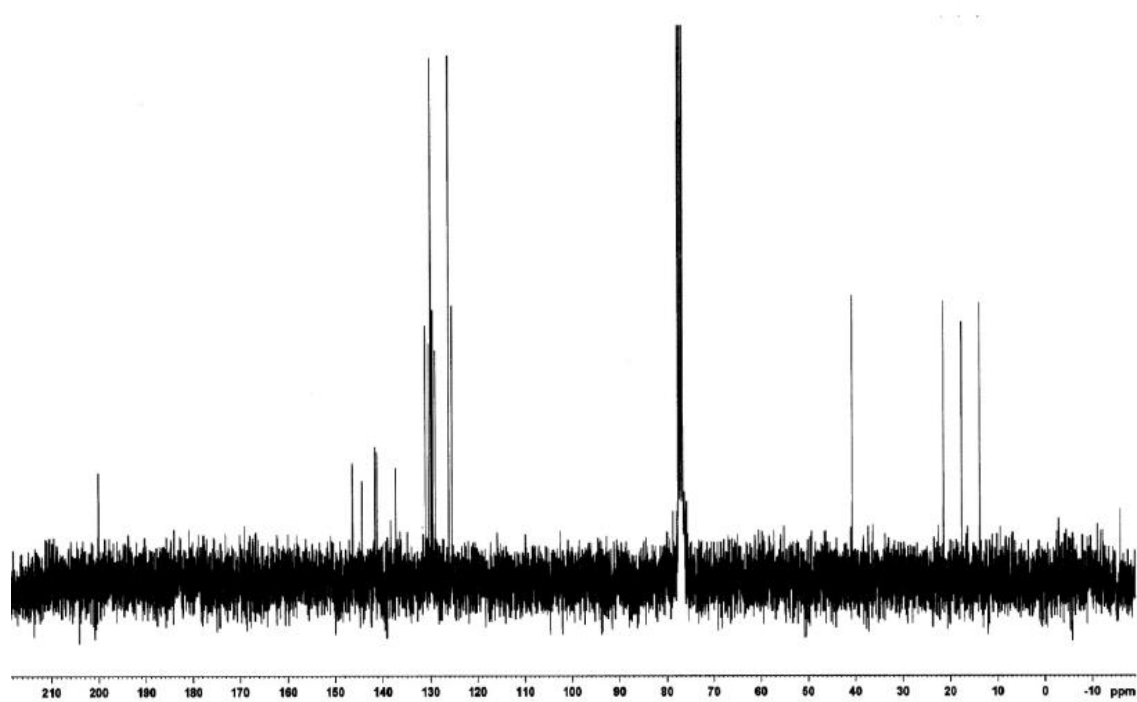
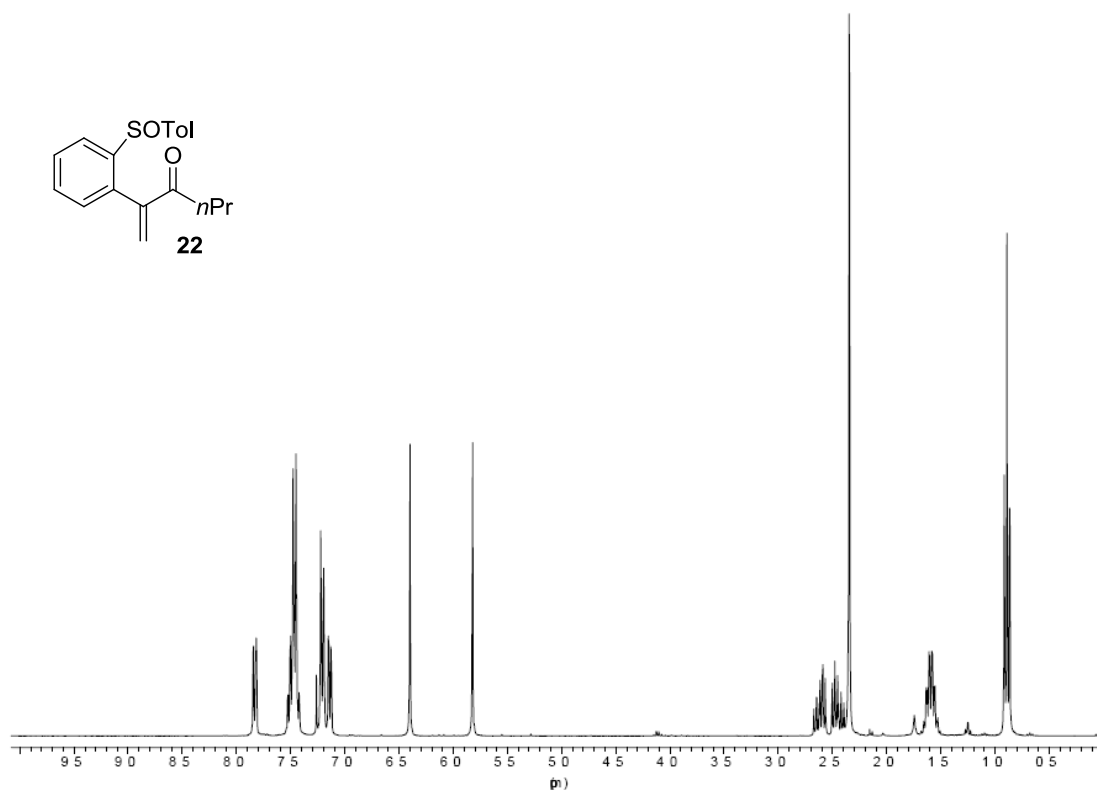
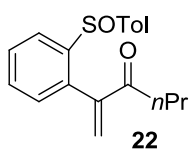
3103-3-MR 91 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

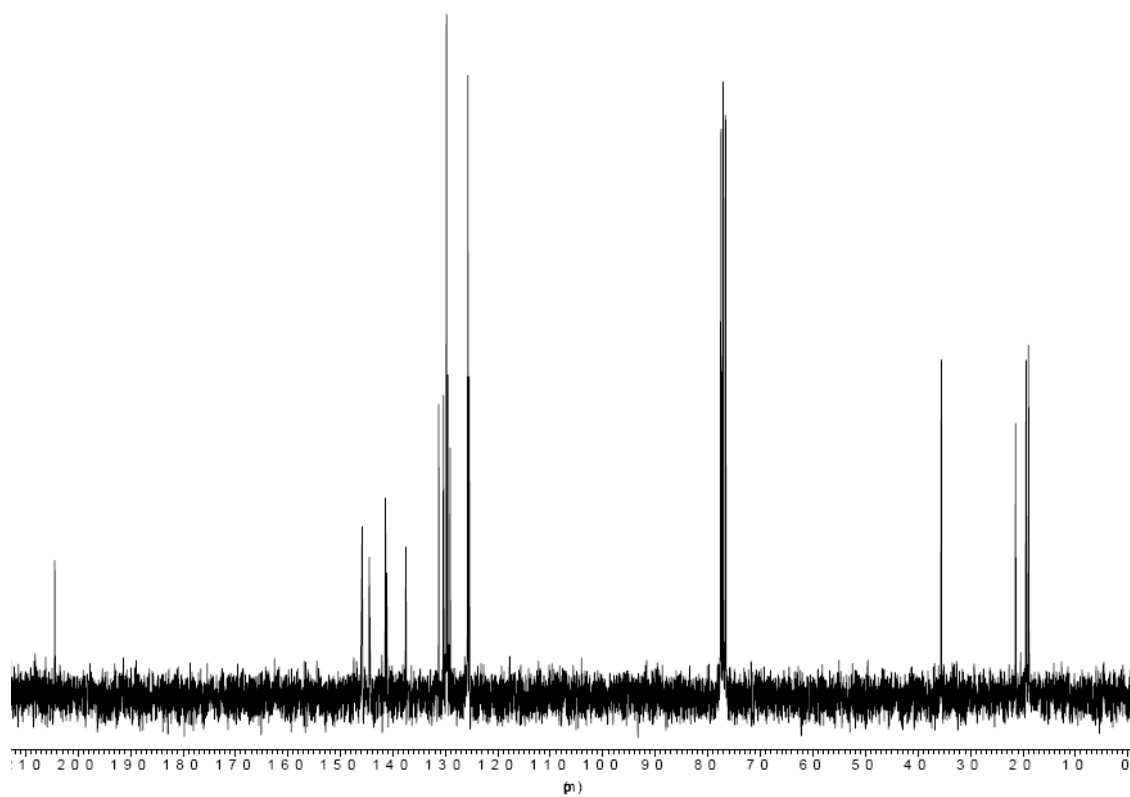
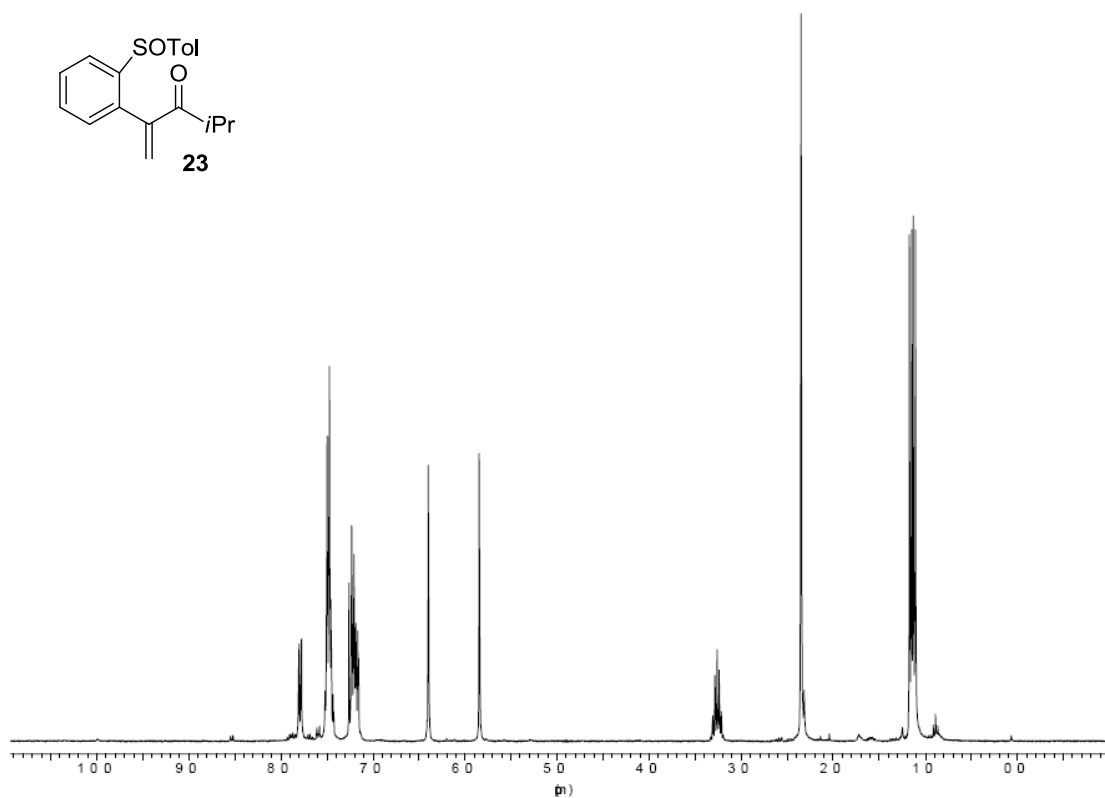
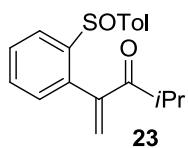


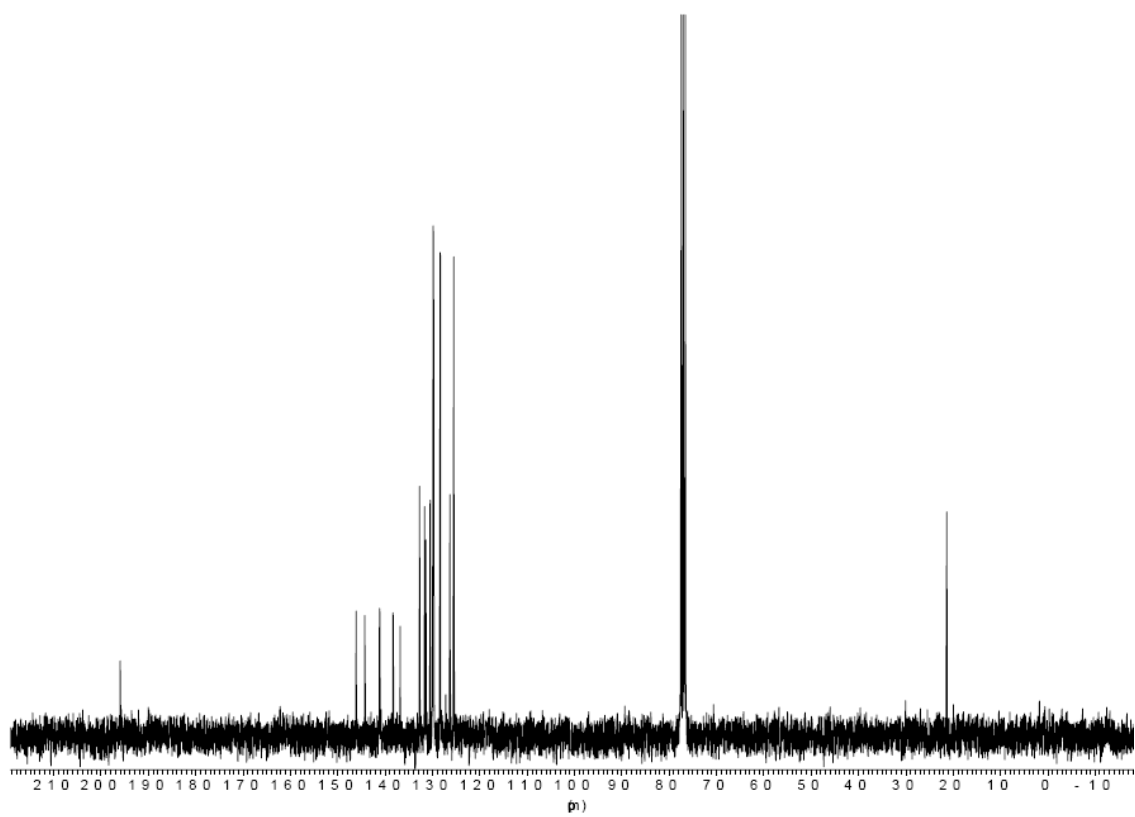
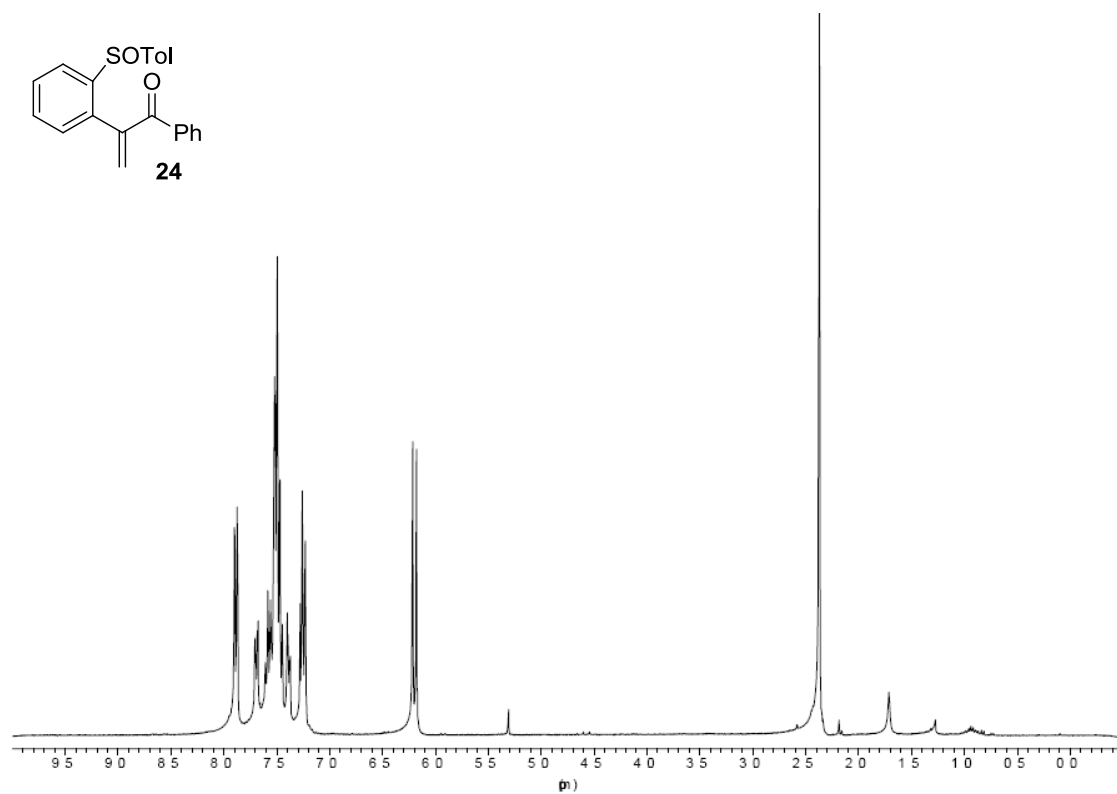
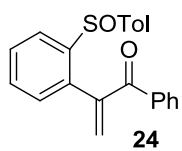


CAPÍTULO 3. Adición radicalica conjugada a (S)-1-metiliden-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]alcan-2-onas y a (S)-1-[2-(*p*-tolilsulfinil)fenil]-2-alquen-1-onas

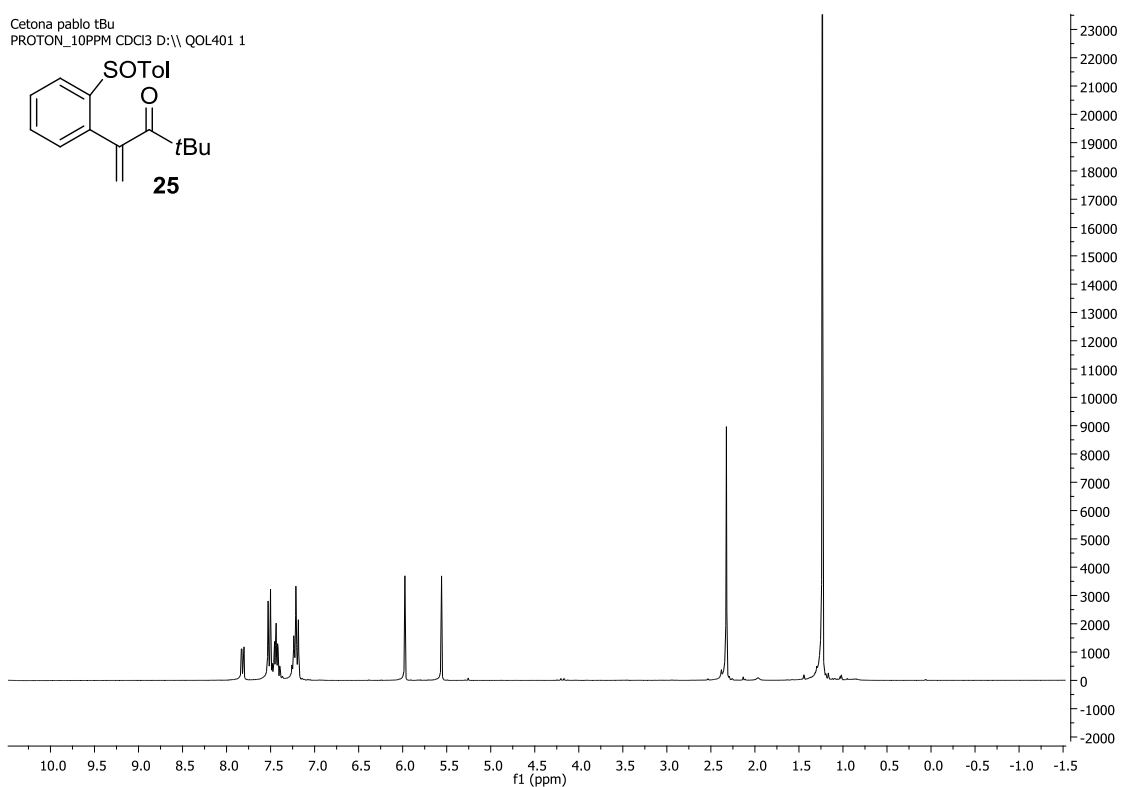
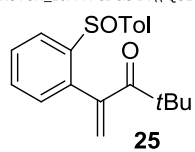




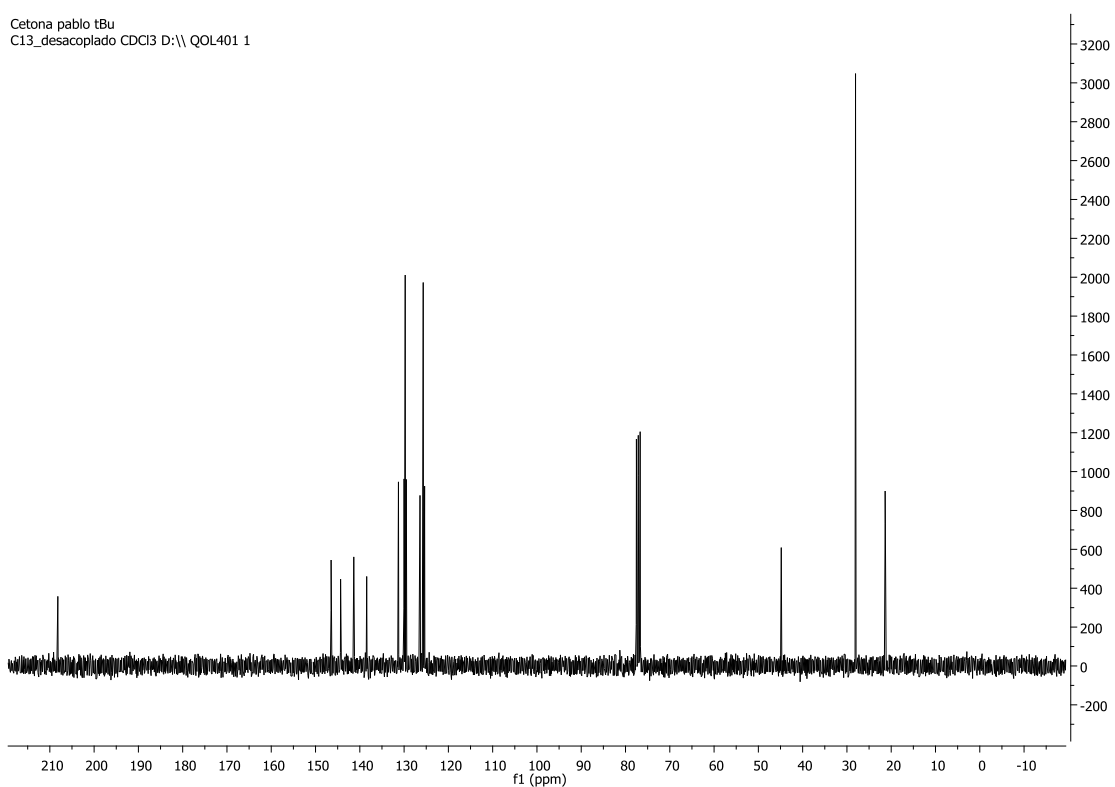




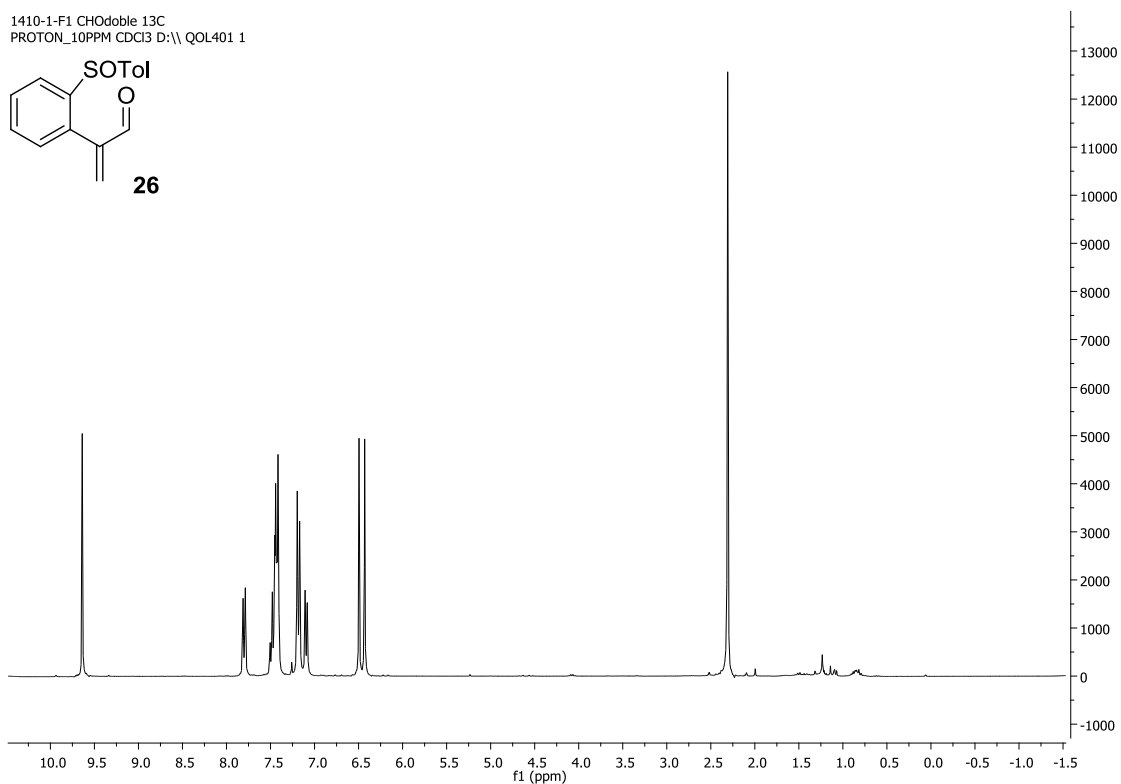
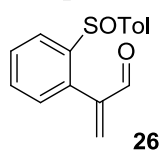
Cetona pablo tBu
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



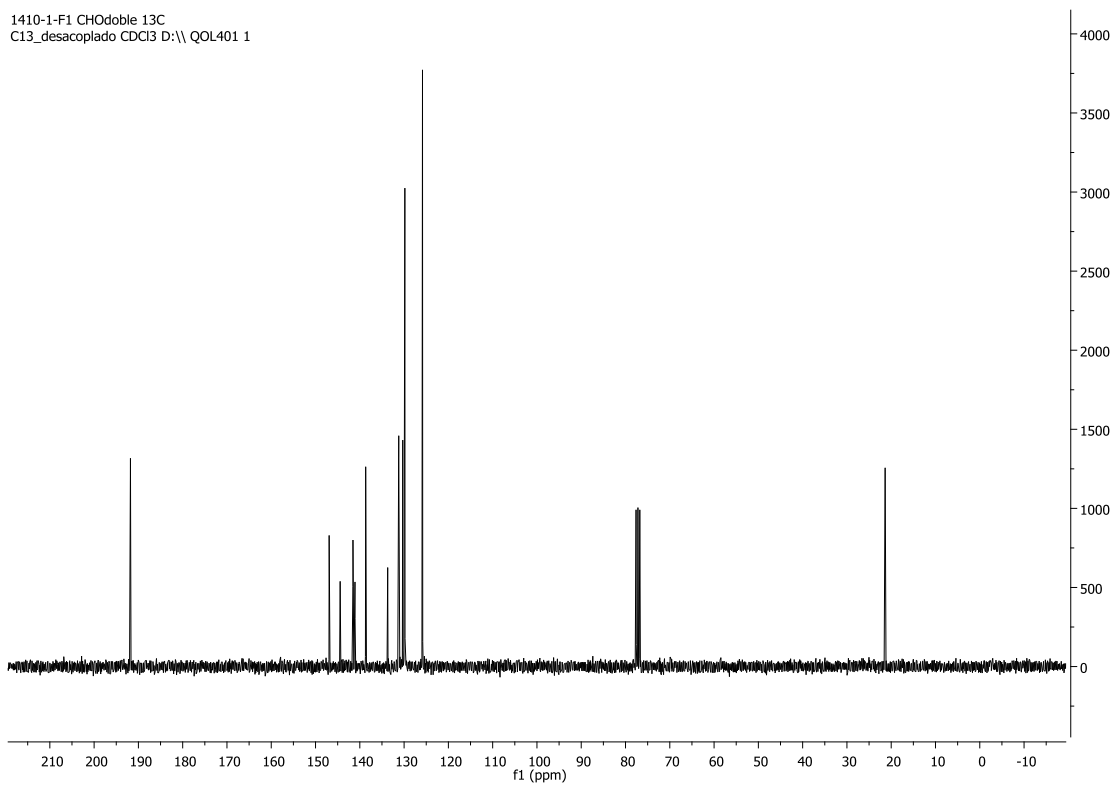
Cetona pablo tBu
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



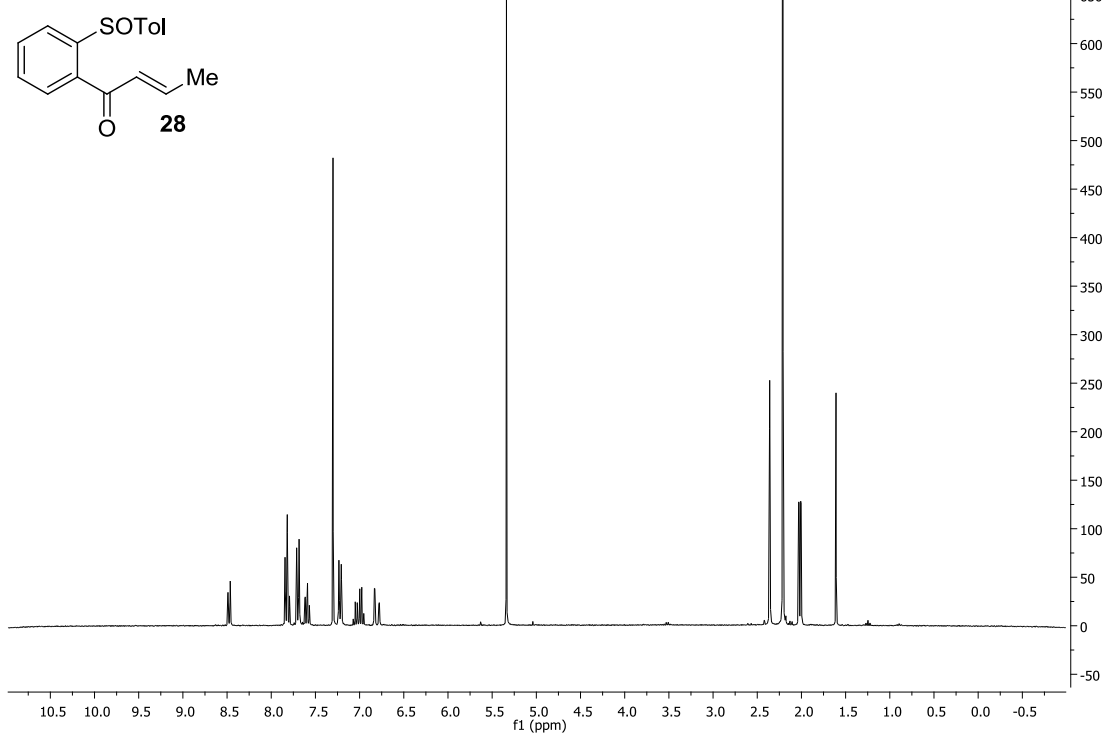
1410-1-F1 CHOdoble 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



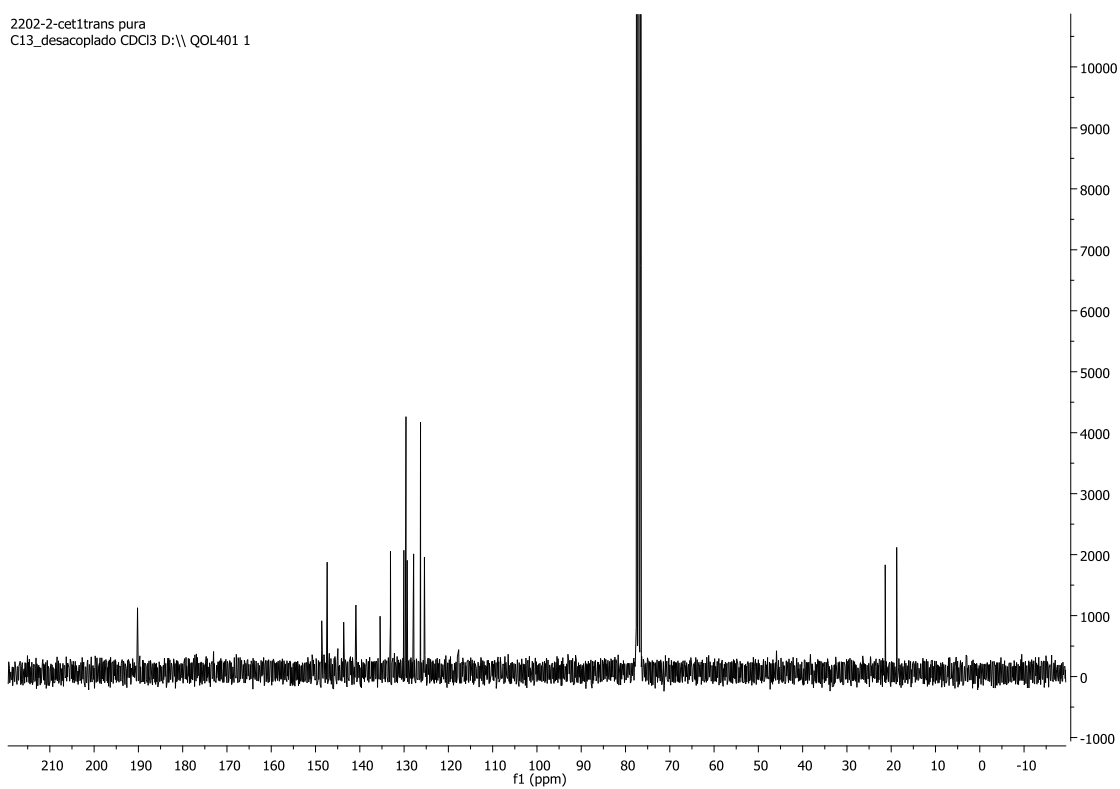
1410-1-F1 CHOdoble 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



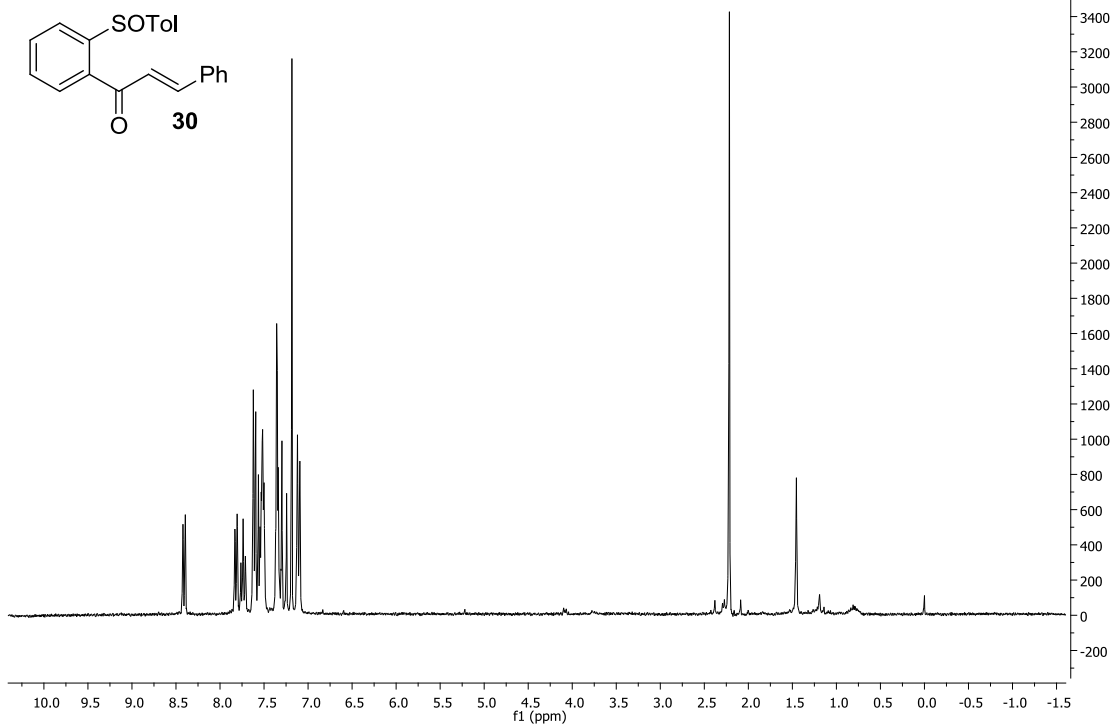
2610-1-F3 CET1TRANS
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



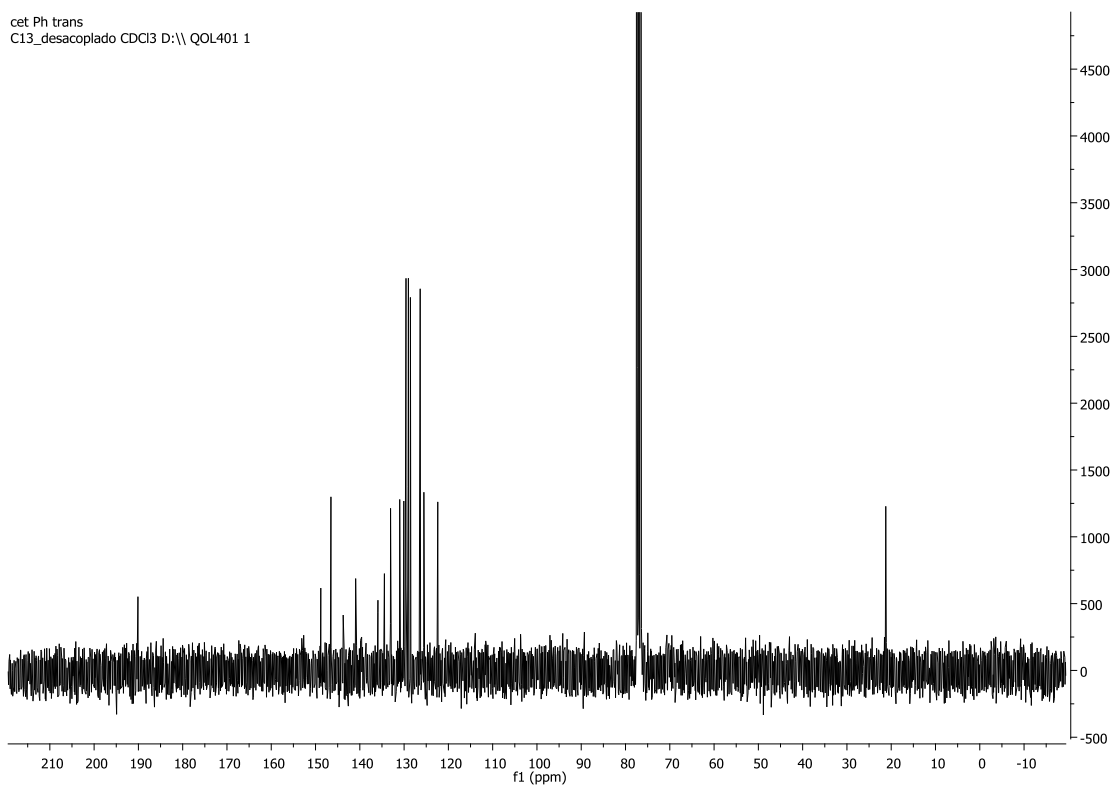
2202-2-cet1trans pura
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



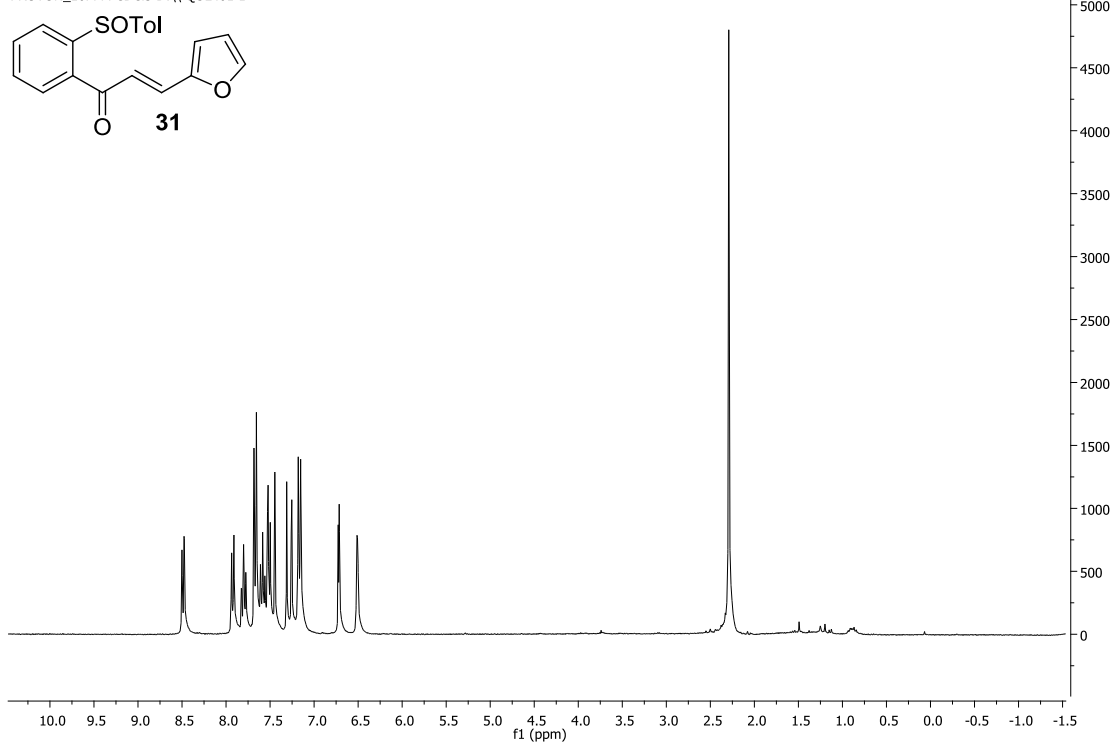
cet Ph trans
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



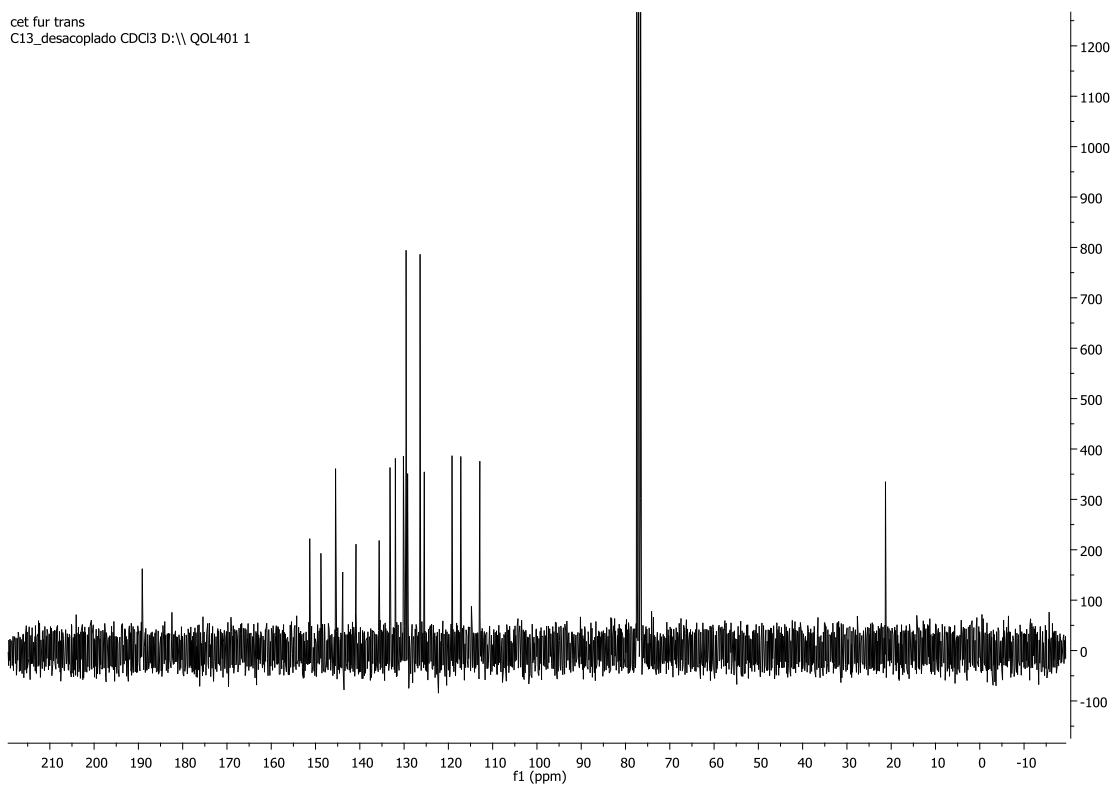
cet Ph trans
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



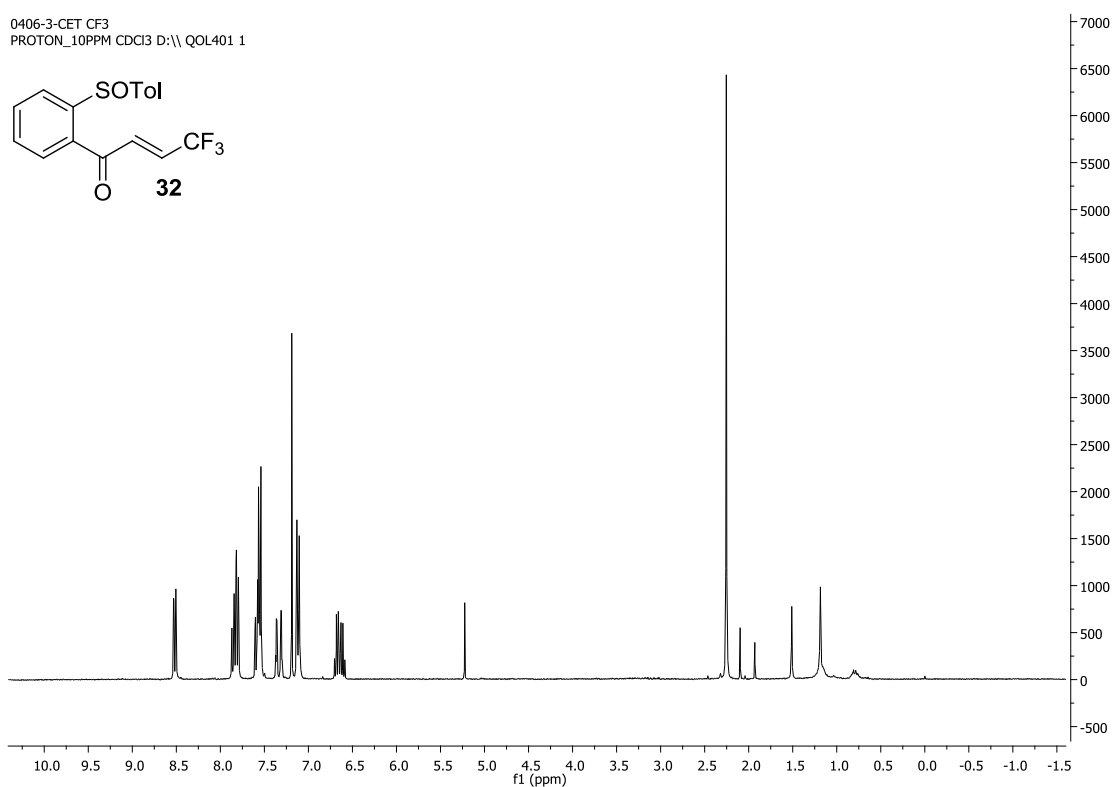
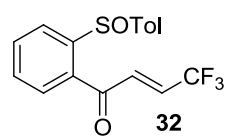
cet fur trans
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



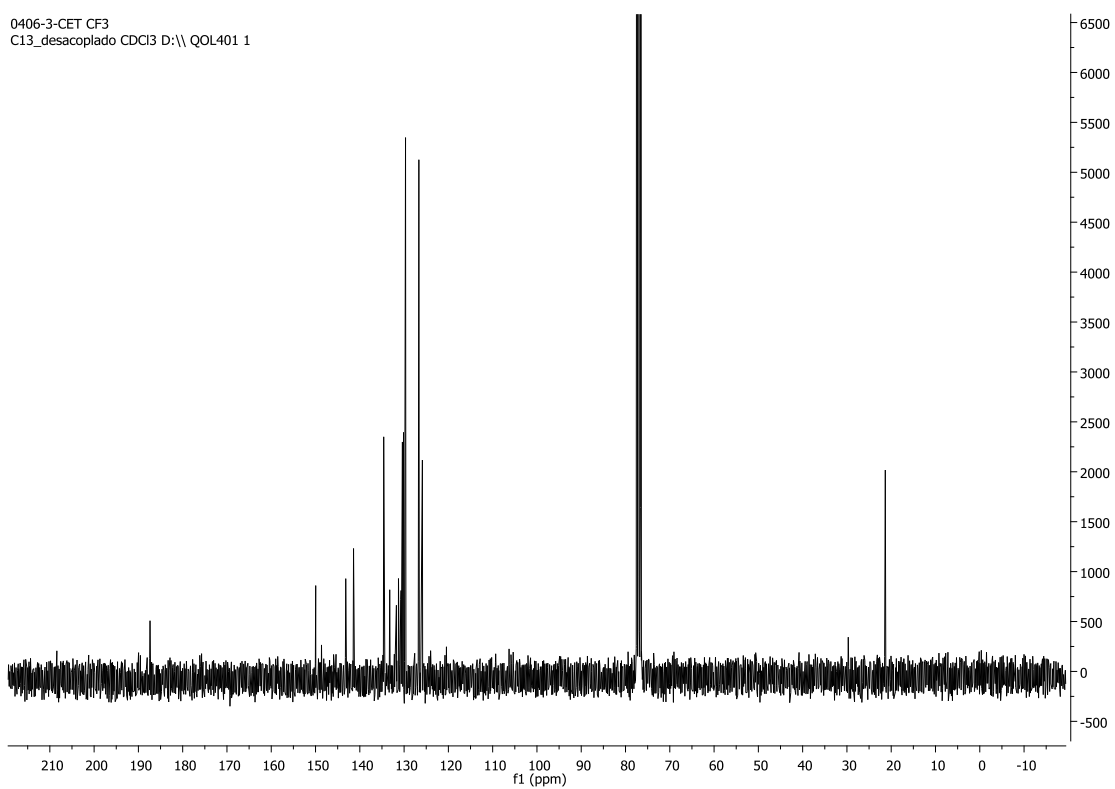
cet fur trans
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



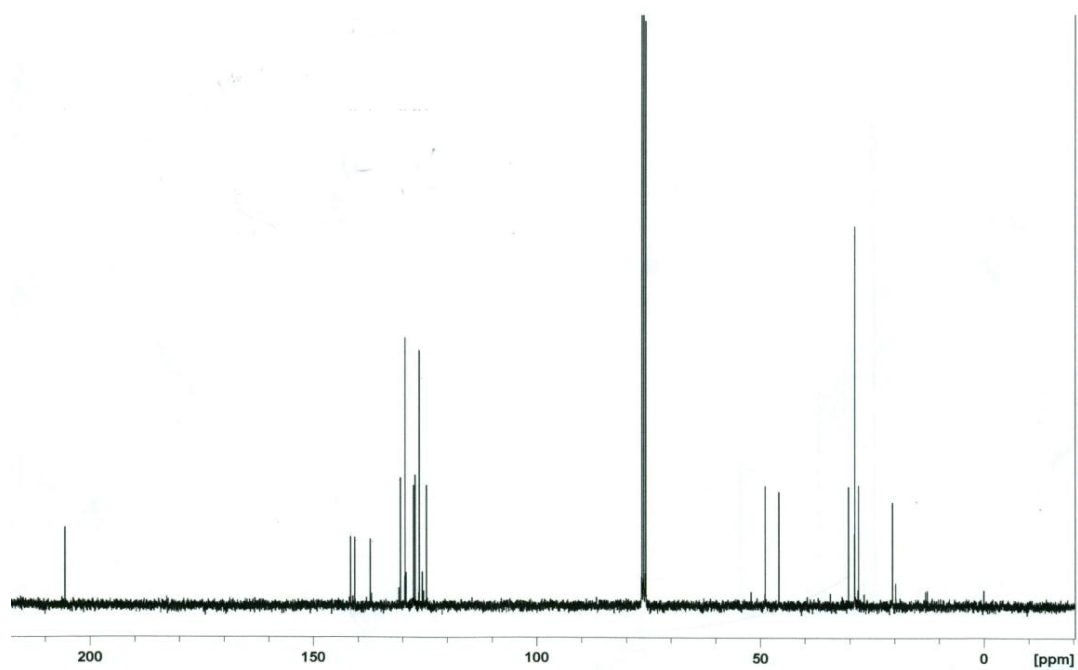
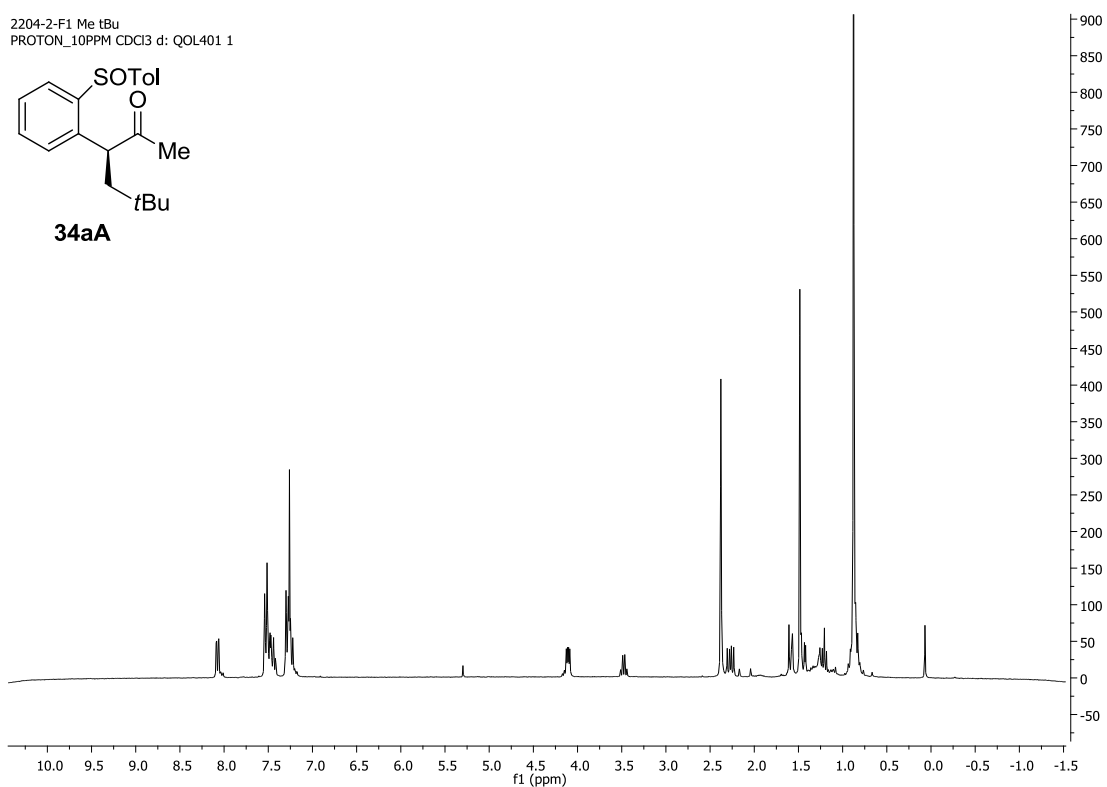
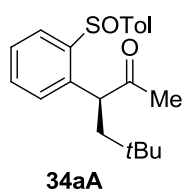
0406-3-CET CF3
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



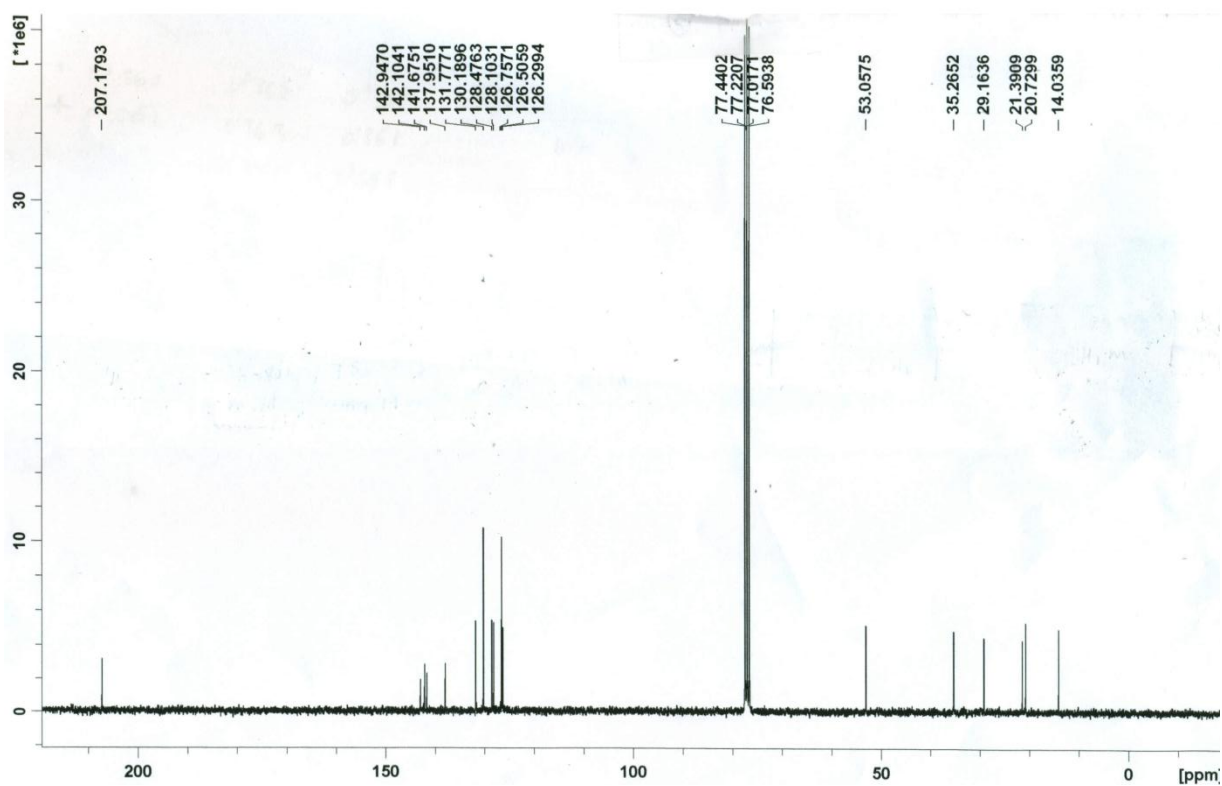
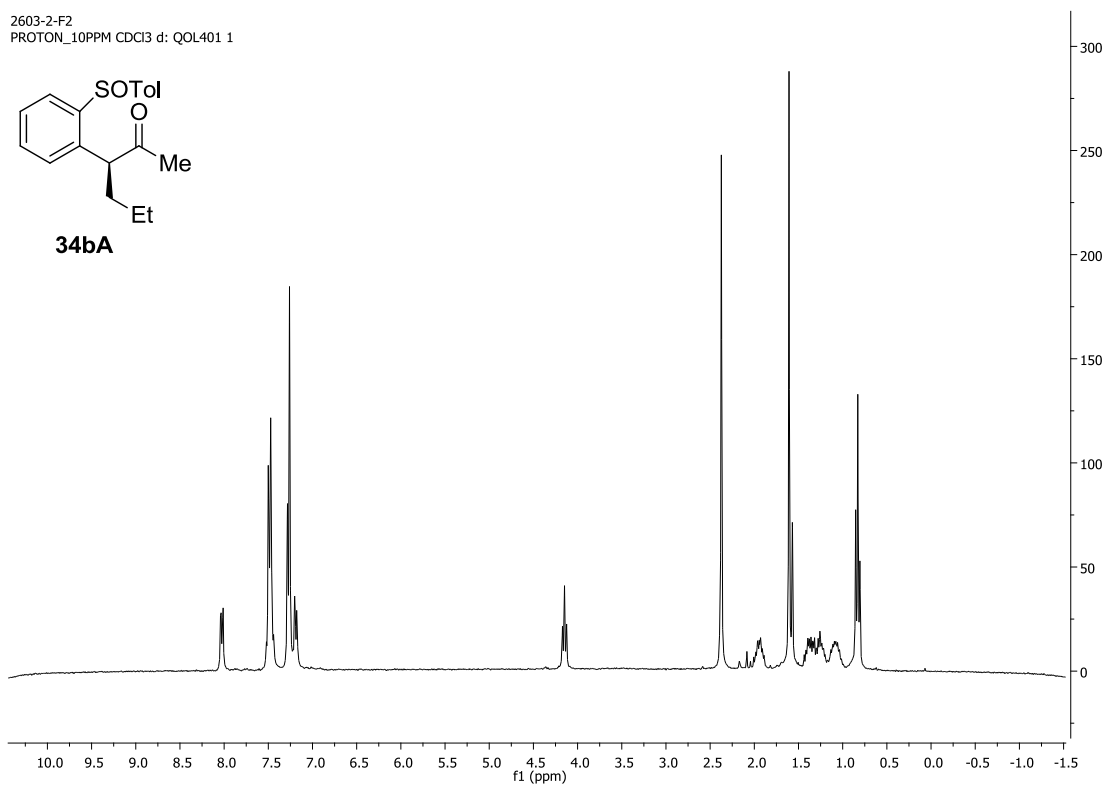
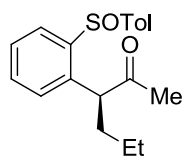
0406-3-CET CF3
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



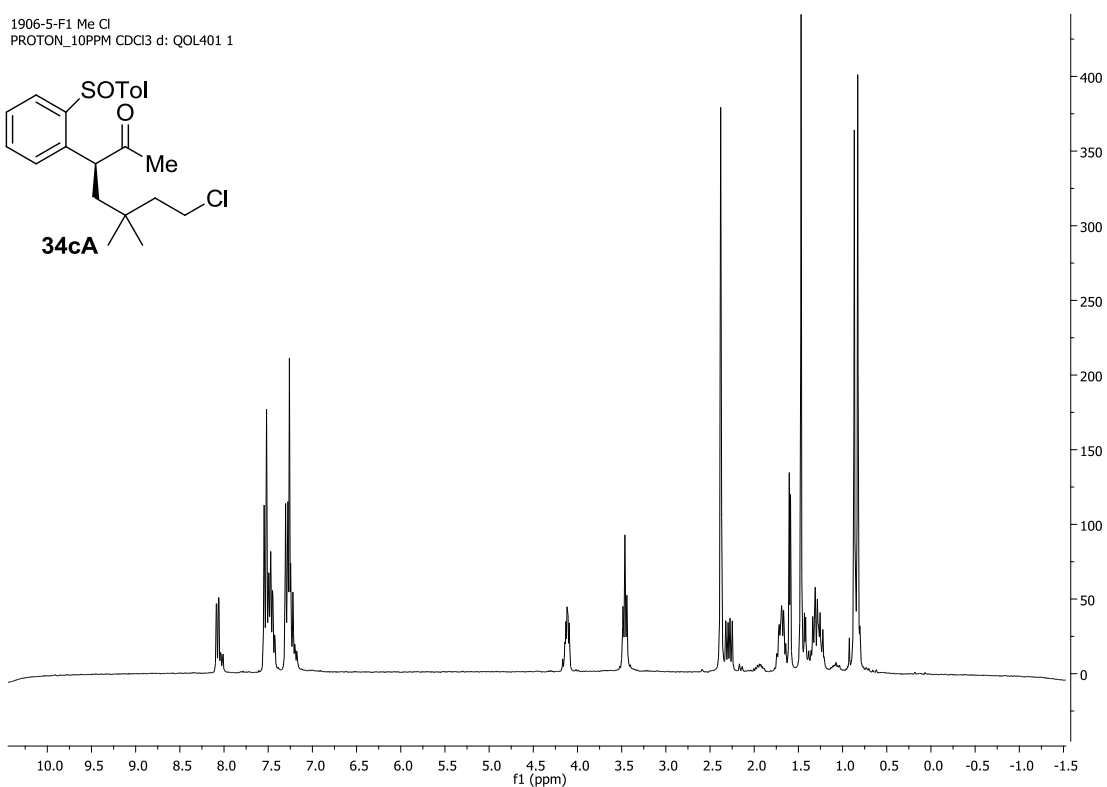
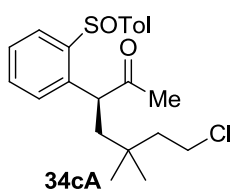
2204-2-F1 Me tBu
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



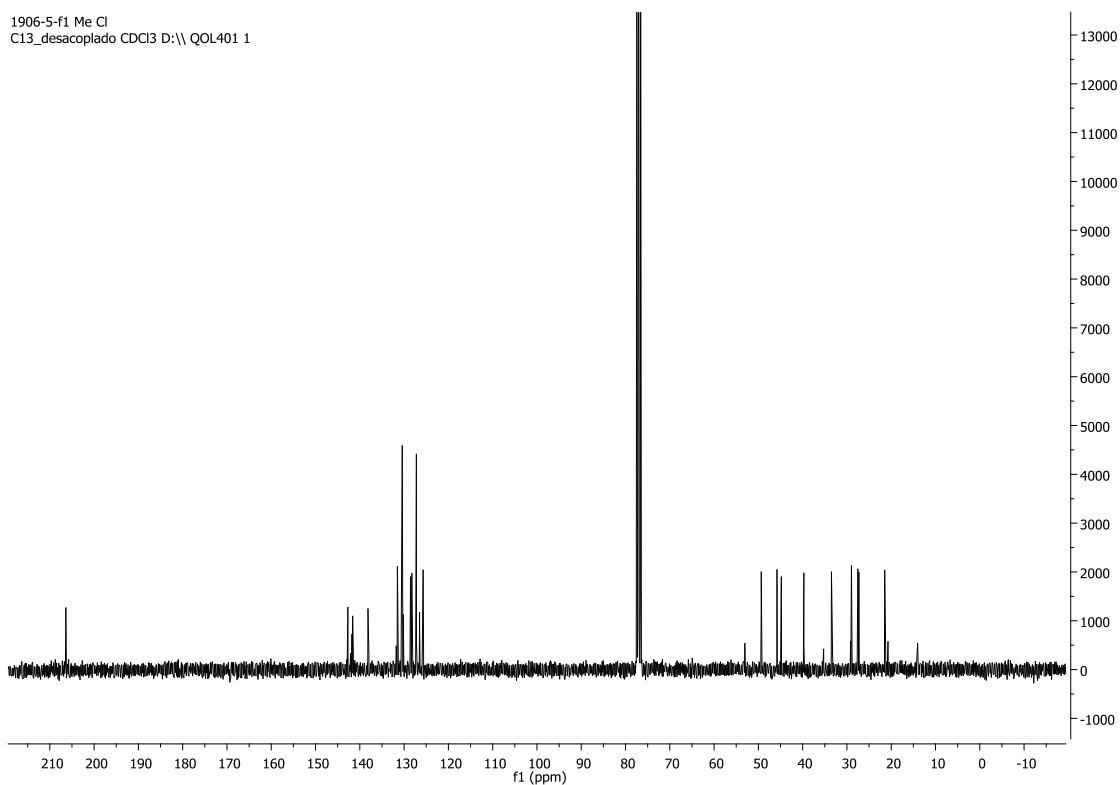
2603-2-F2
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



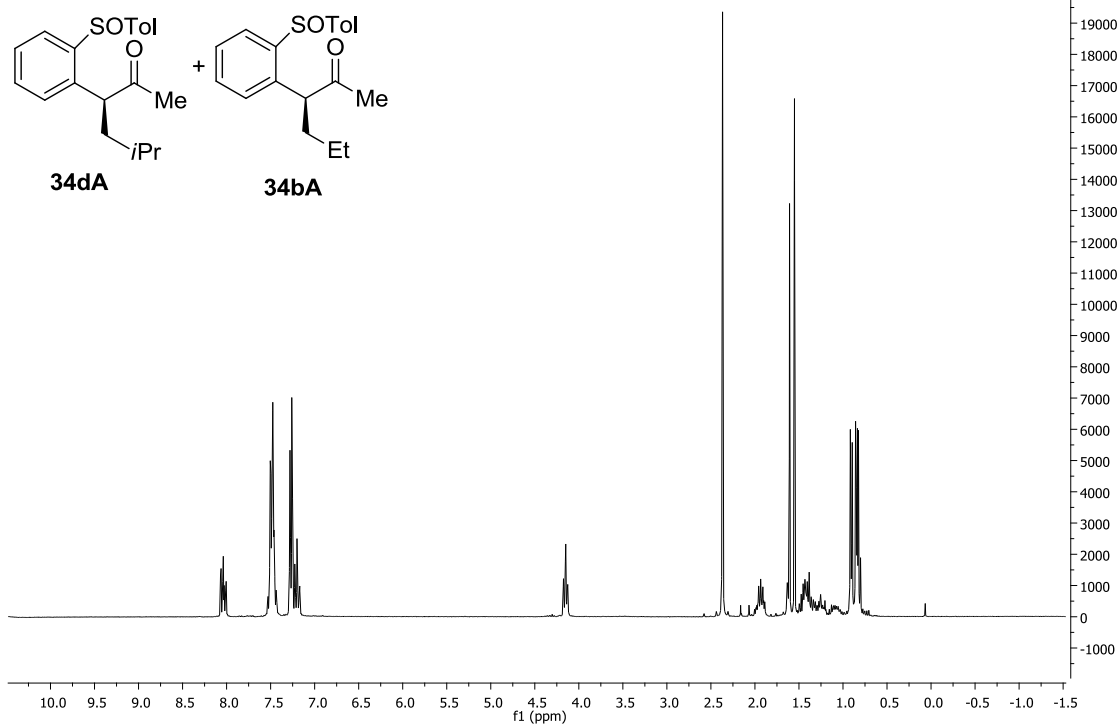
1906-5-F1 Me Cl
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



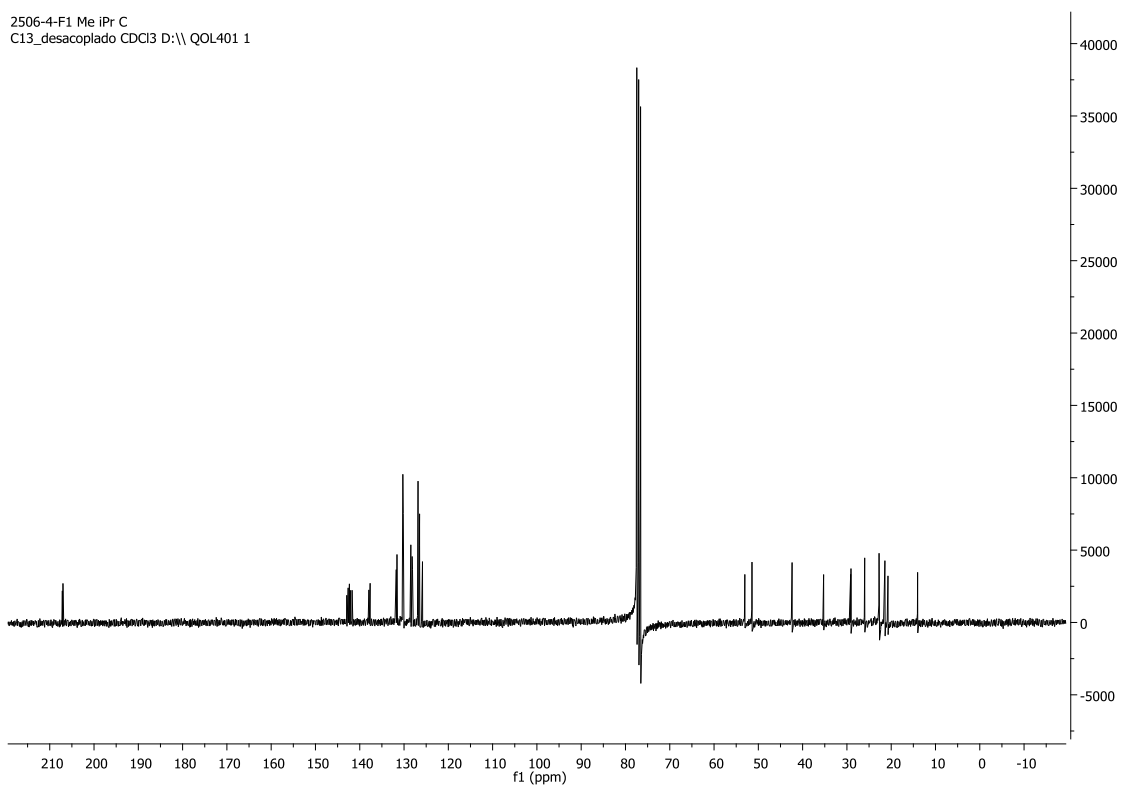
1906-5-f1 Me Cl
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



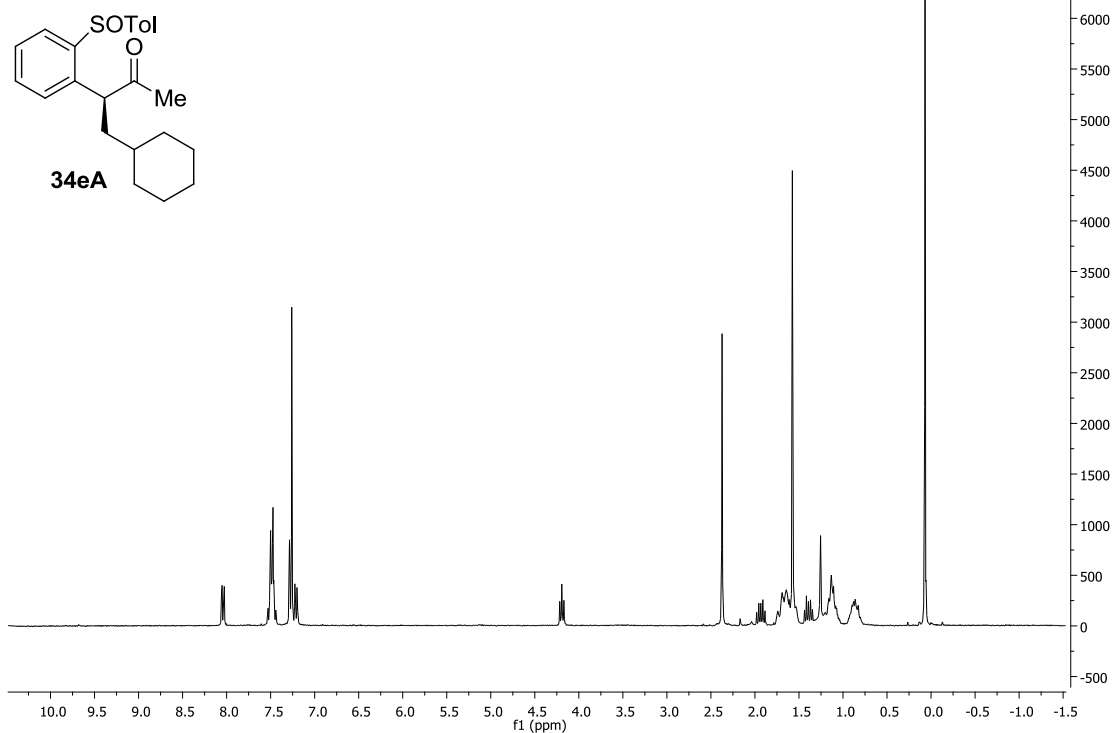
2506-4-F1 Me iPr
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



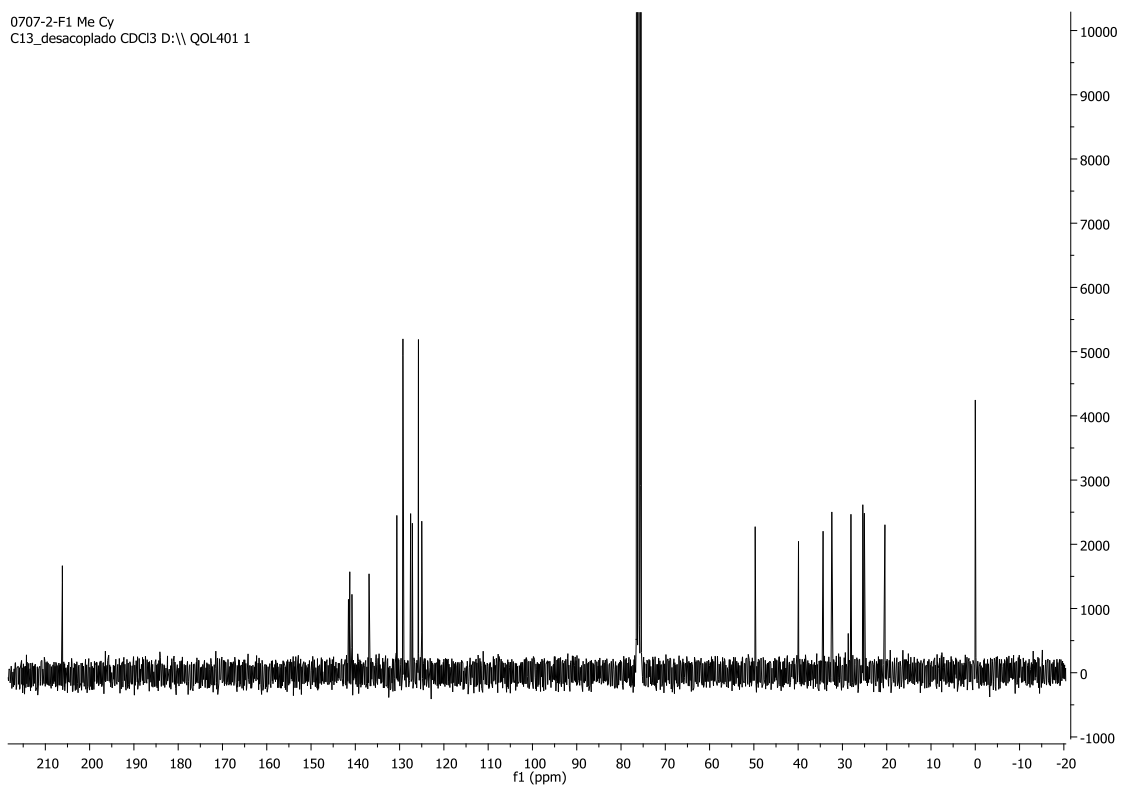
2506-4-F1 Me iPr C
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



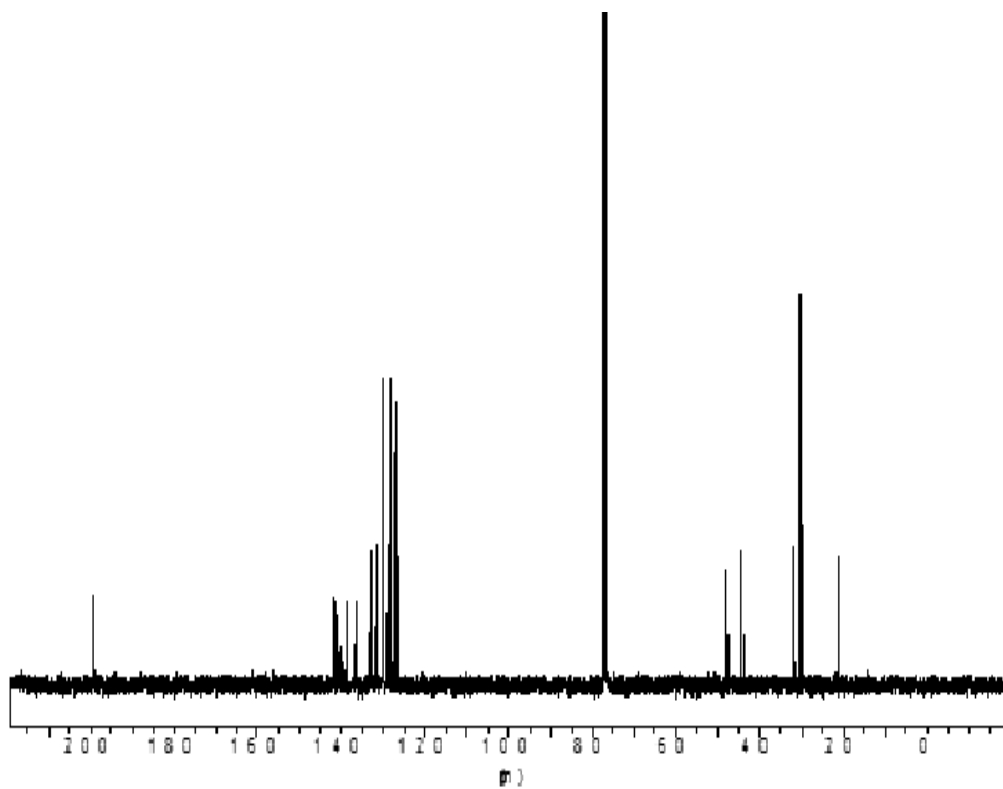
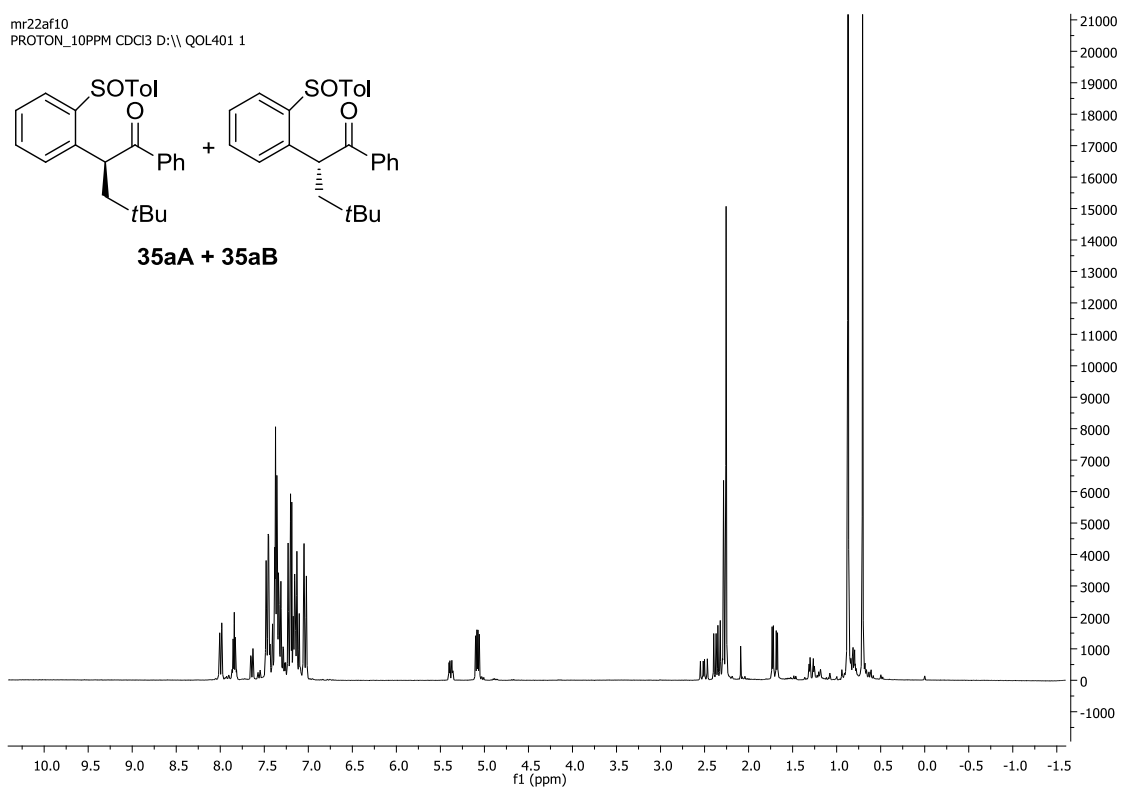
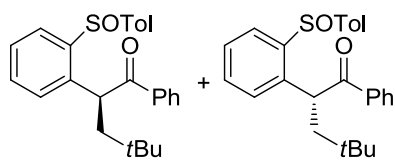
0707-2-F1 Me Cy
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



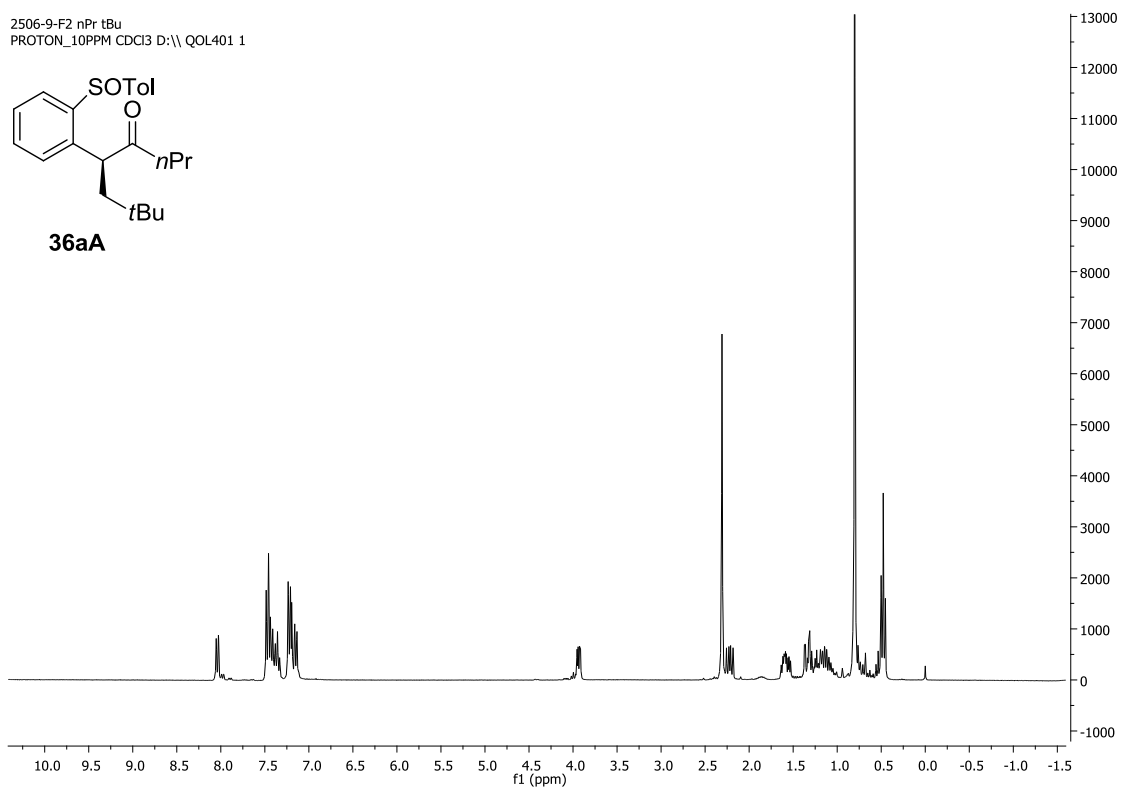
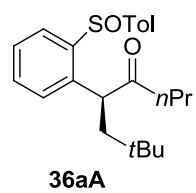
0707-2-F1 Me Cy
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



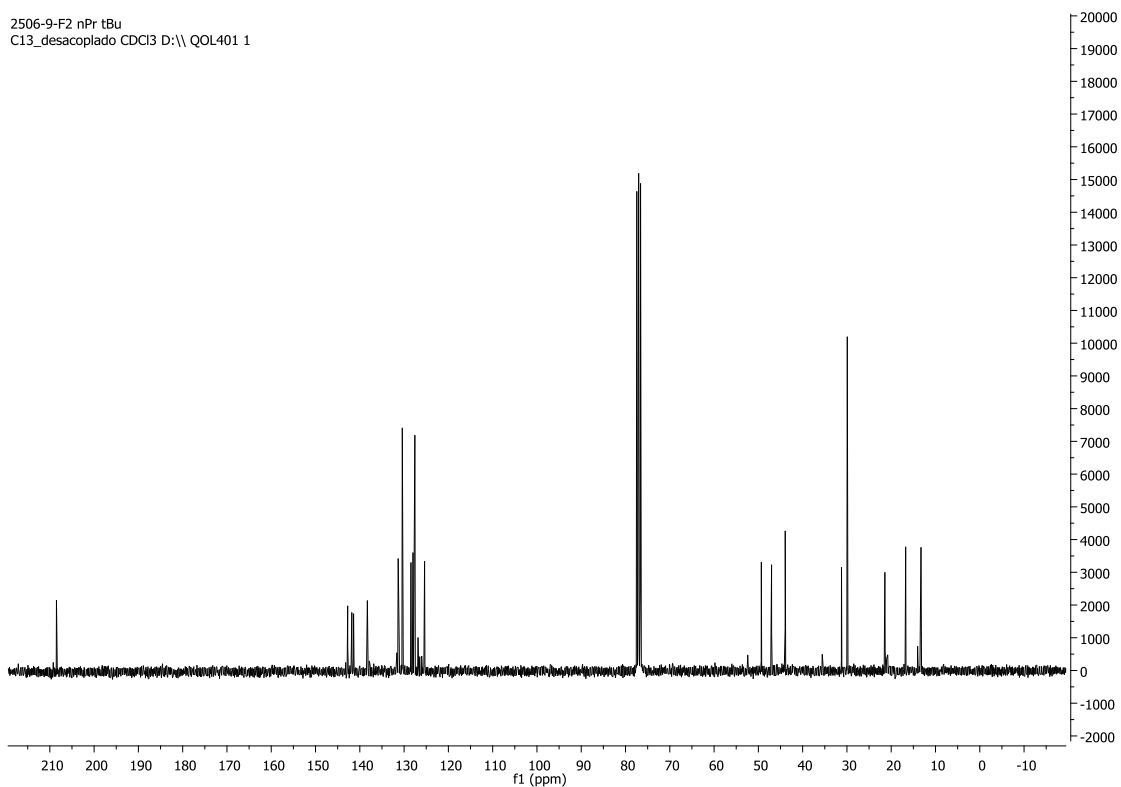
mr22af10
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



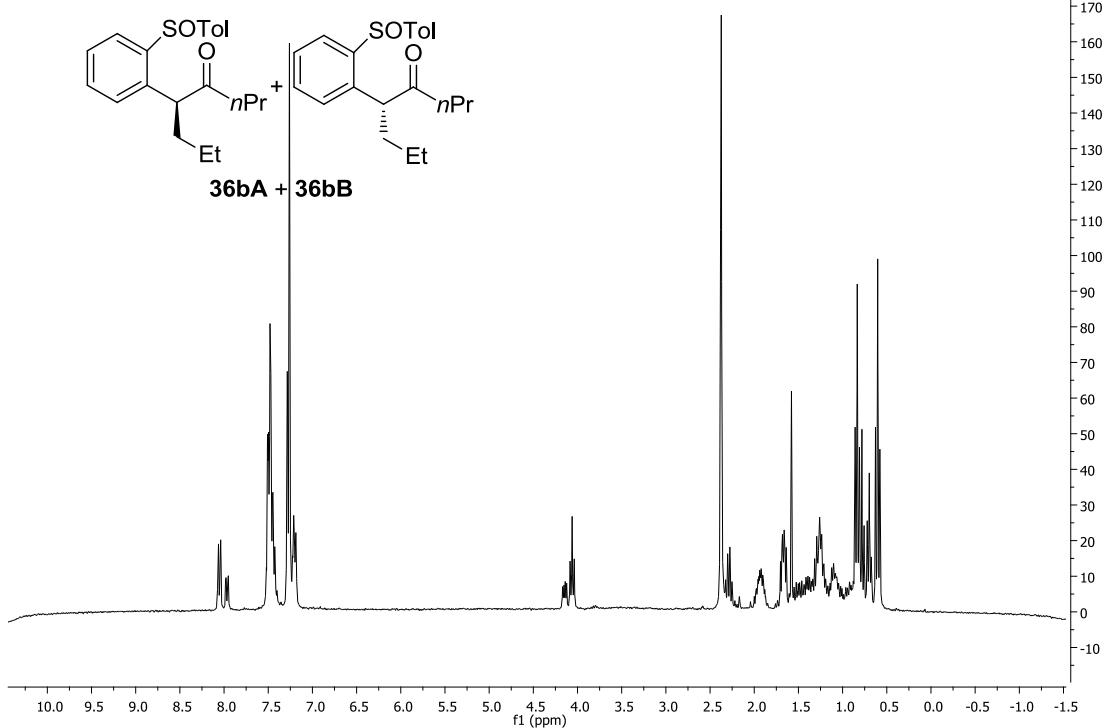
2506-9-F2 nPr tBu
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



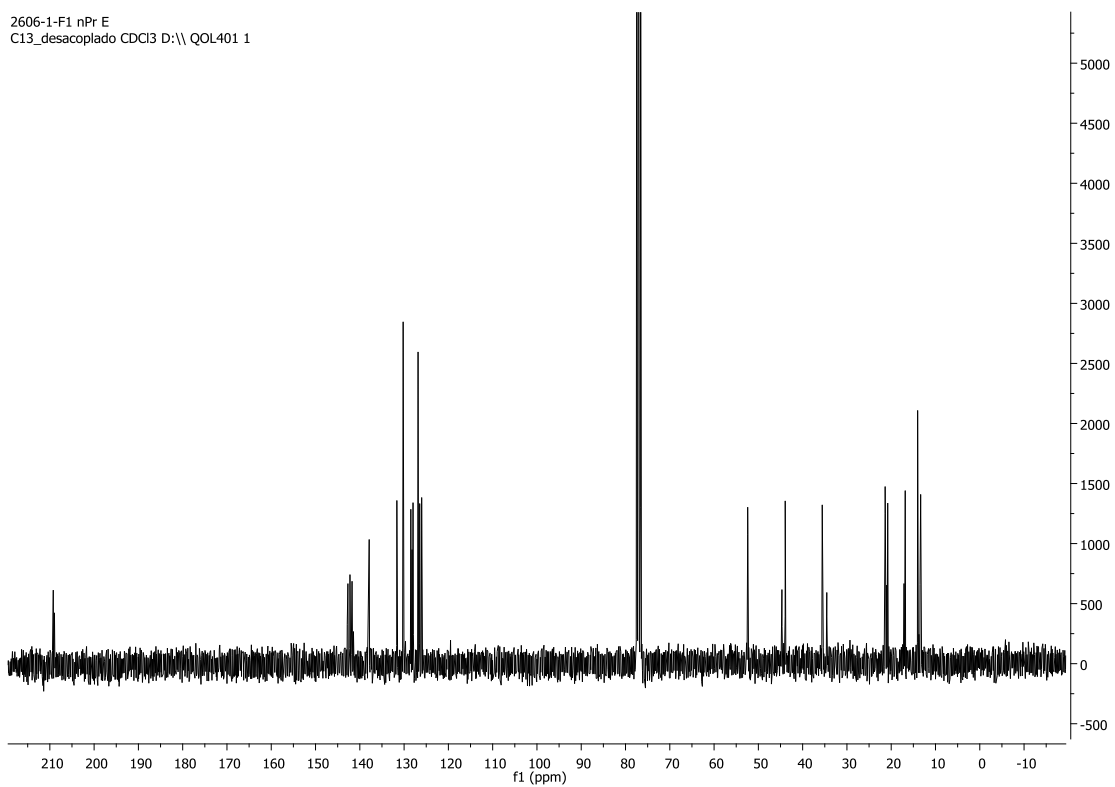
2506-9-F2 nPr tBu
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



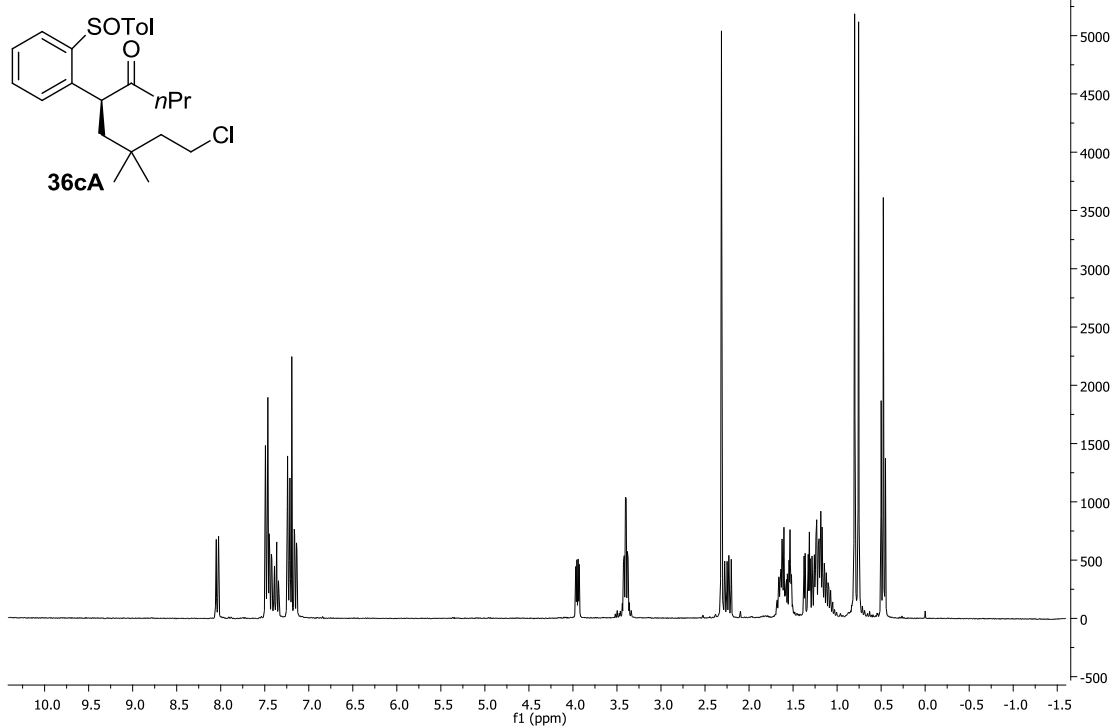
2606-1-F1 nPr Et
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



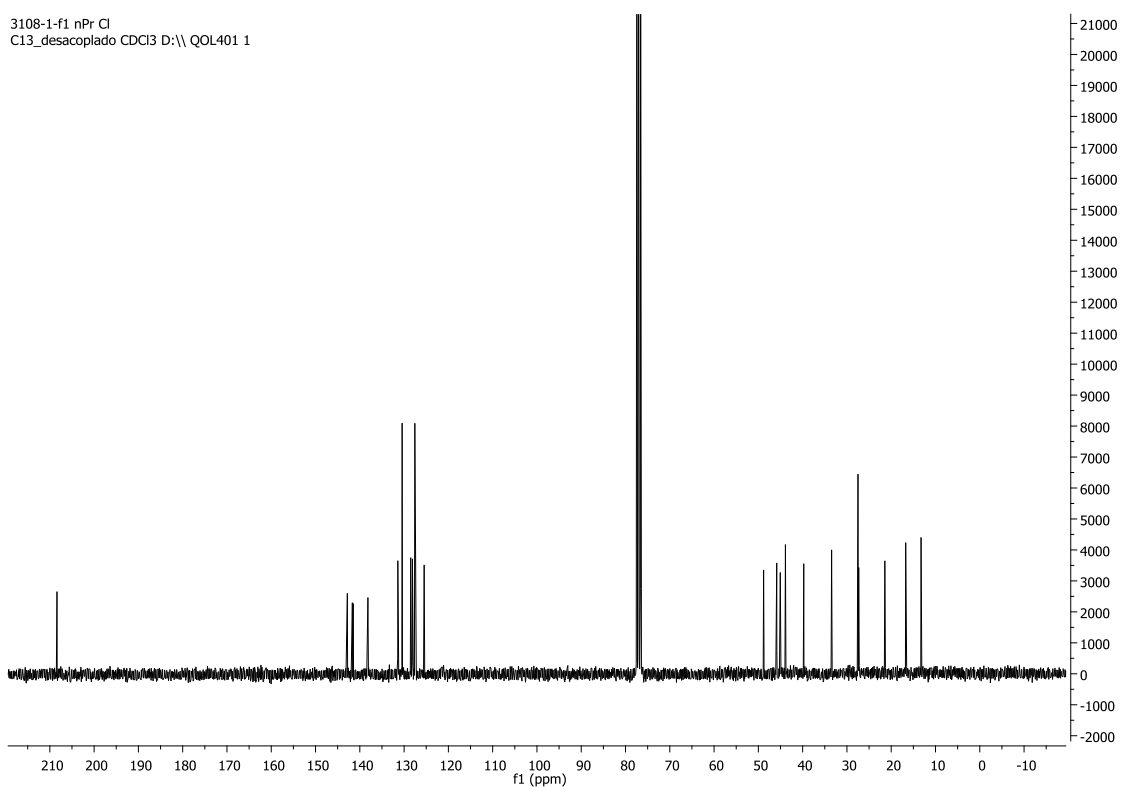
2606-1-F1 nPr E
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



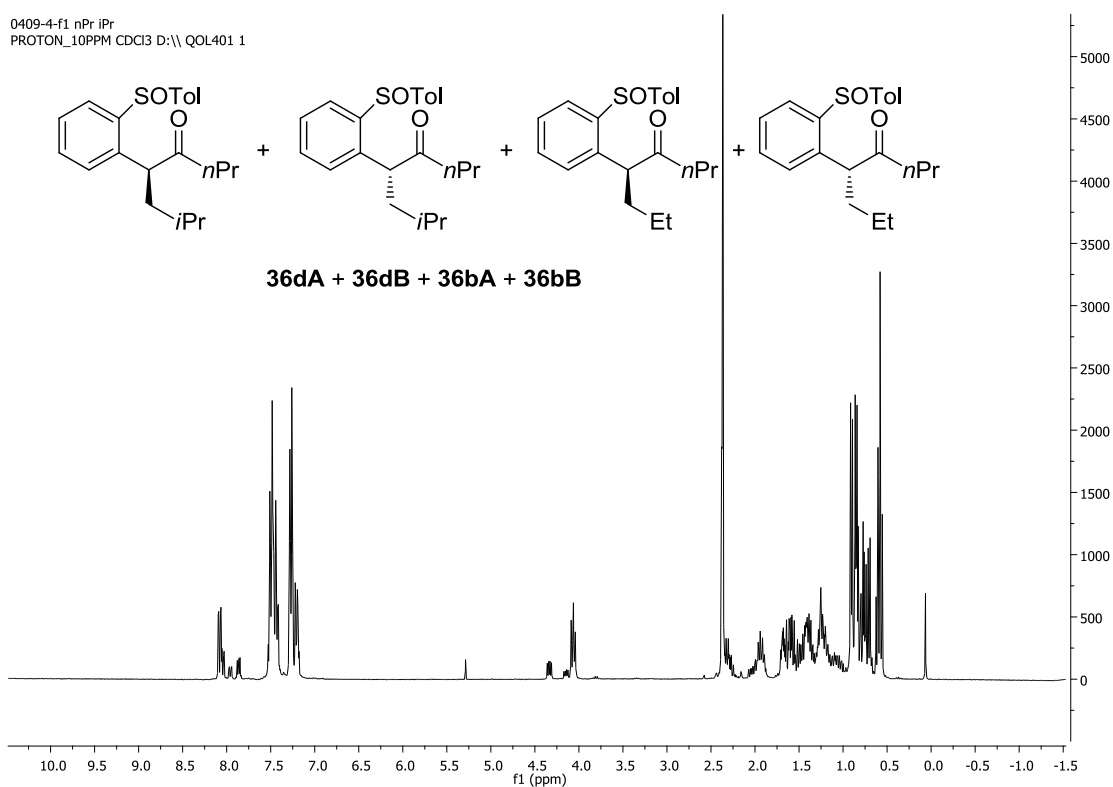
3108-1-f1 nPr Cl
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



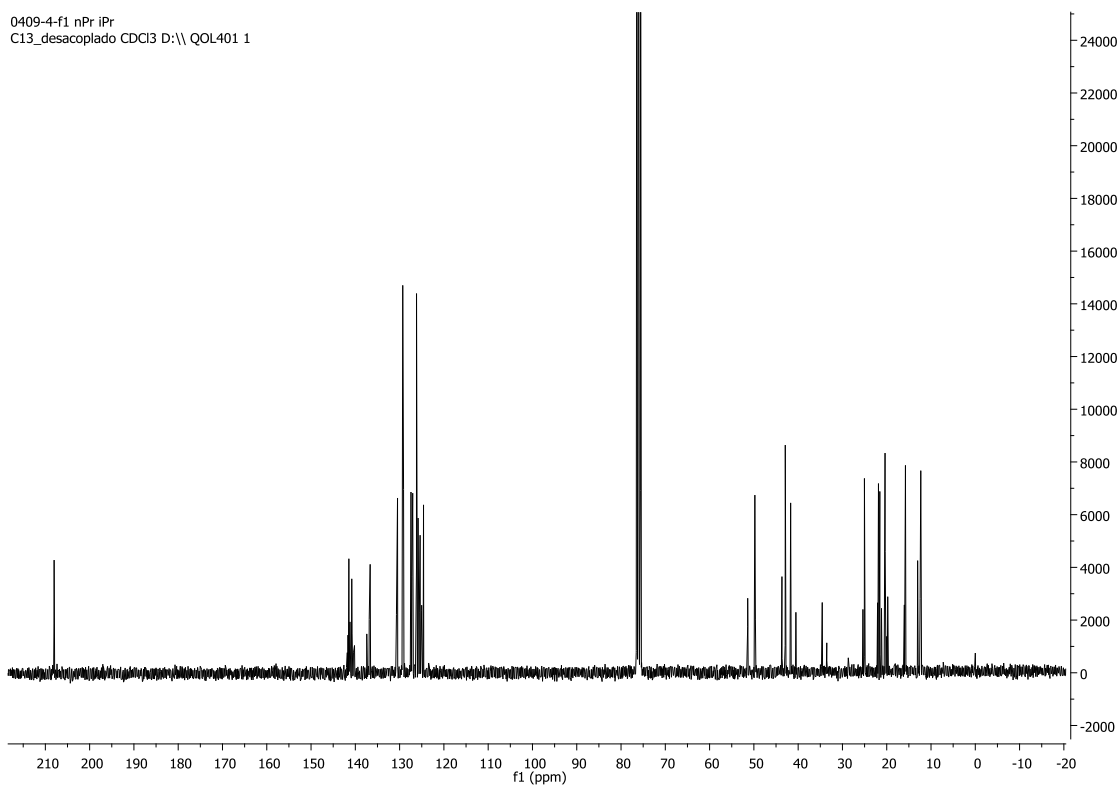
3108-1-f1 nPr Cl
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



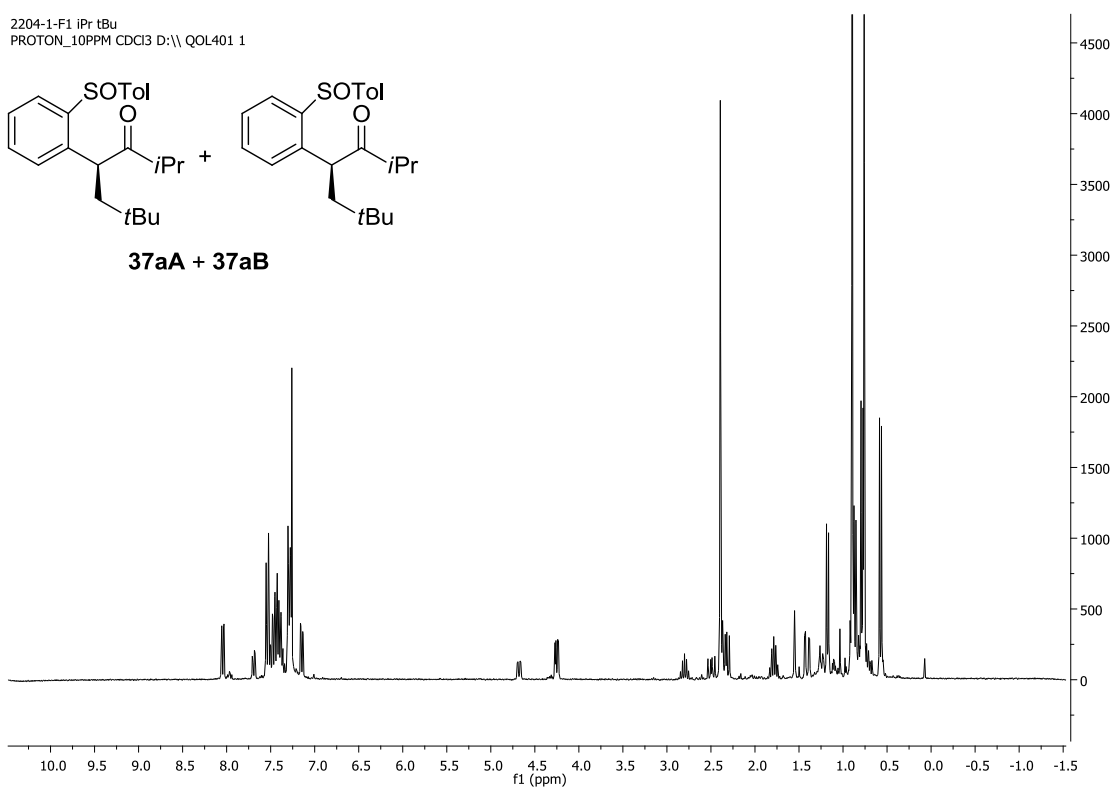
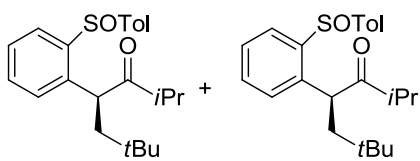
0409-4-f1 nPr iPr
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



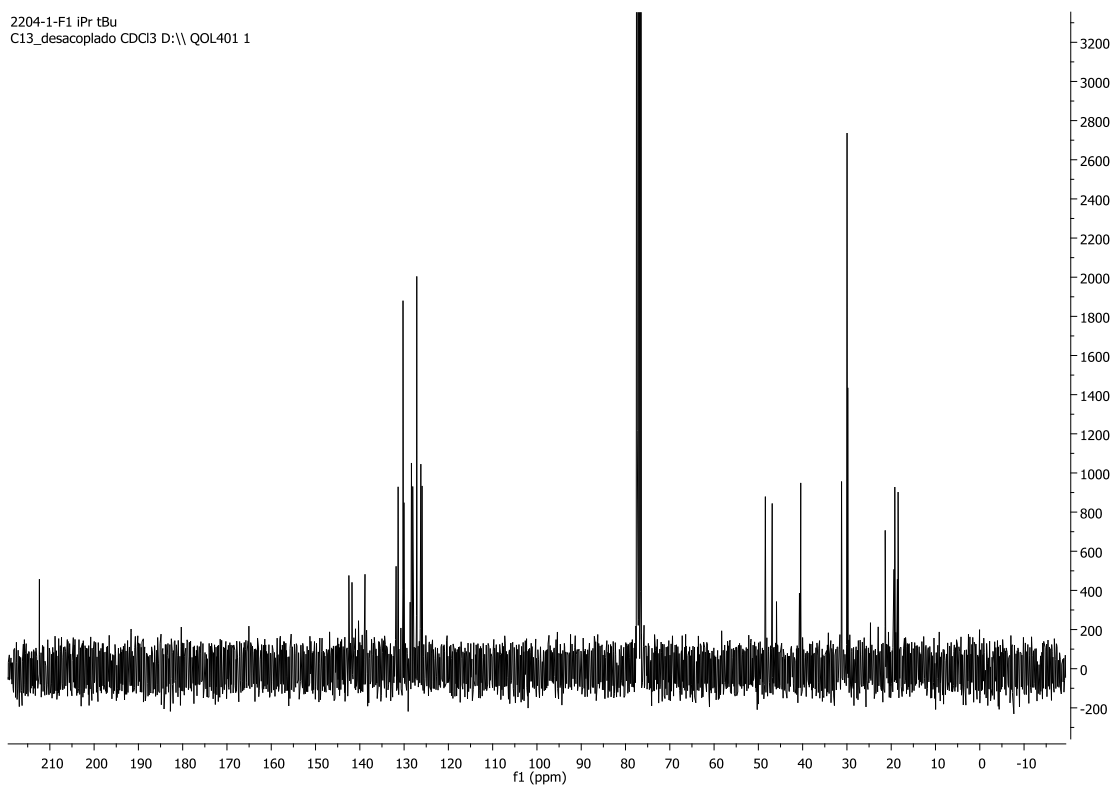
0409-4-f1 nPr iPr
 C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



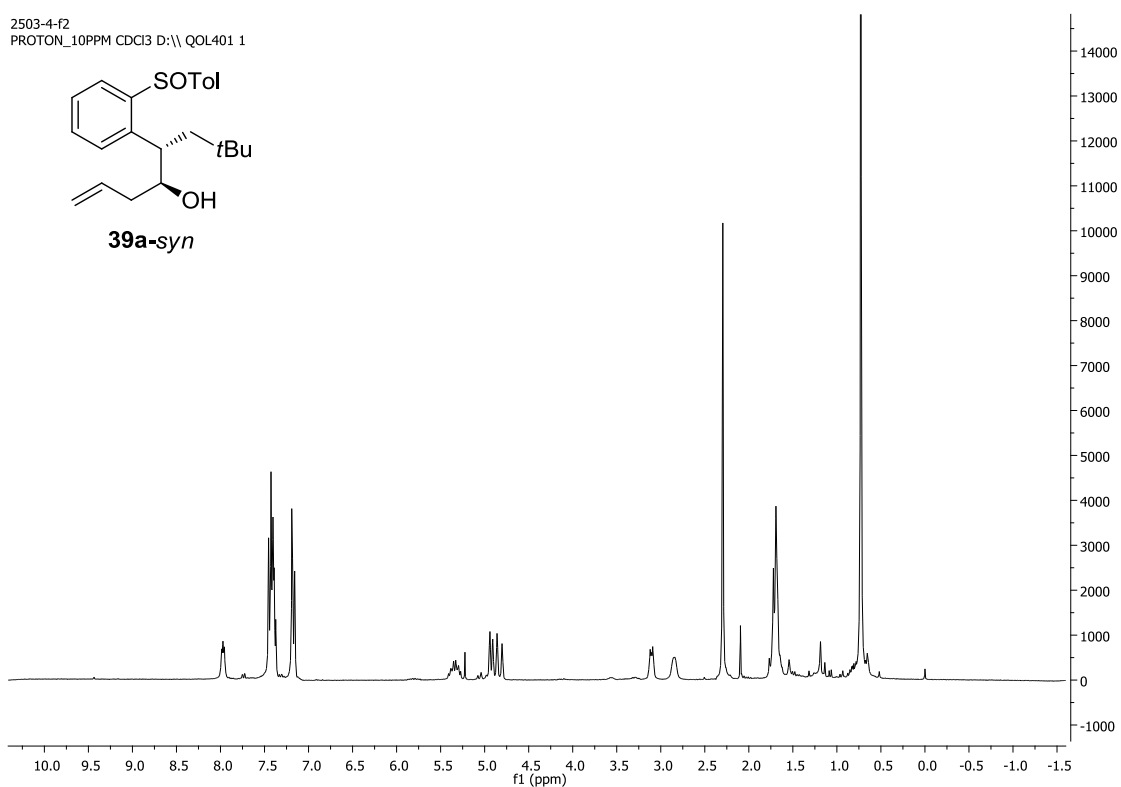
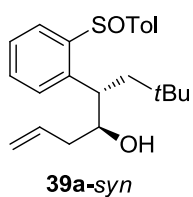
2204-1-F1 iPr tBu
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



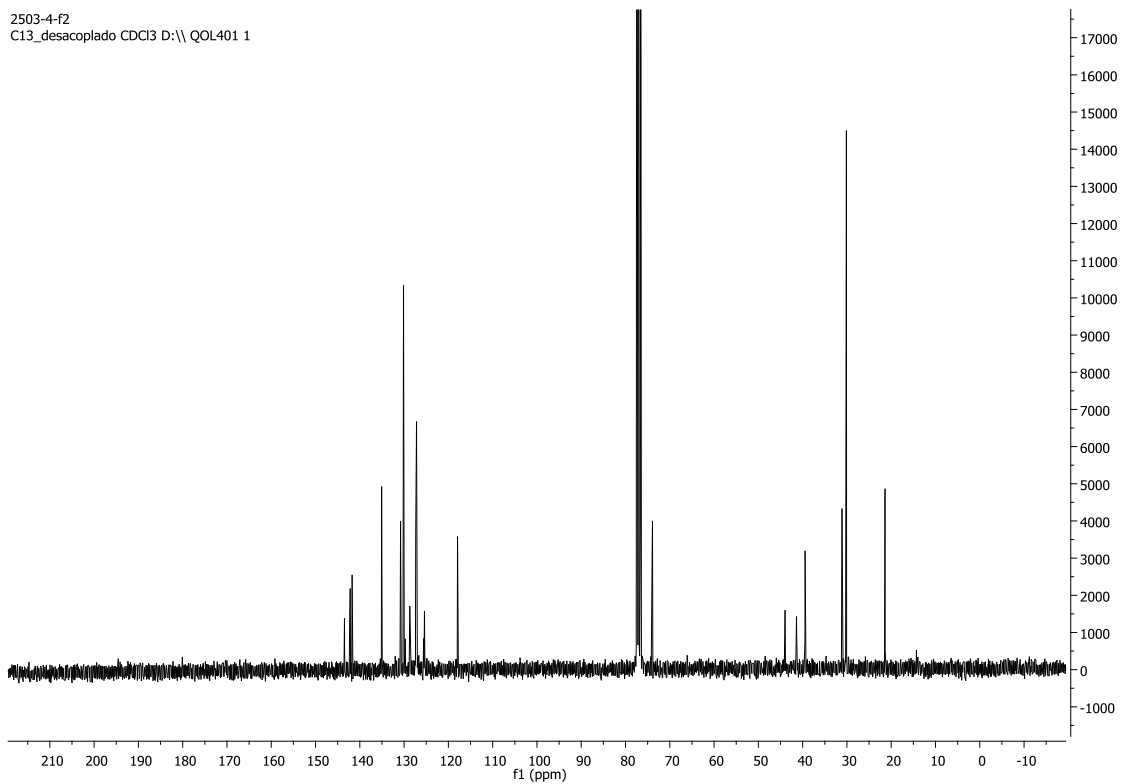
2204-1-F1 iPr tBu
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



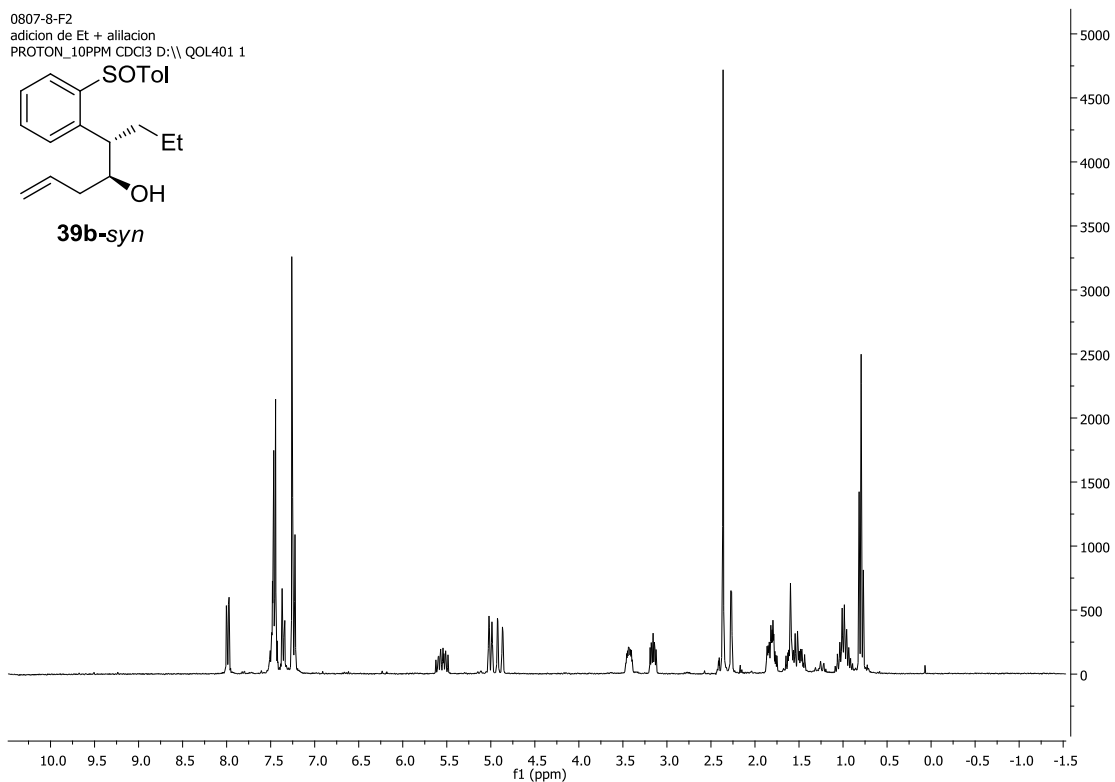
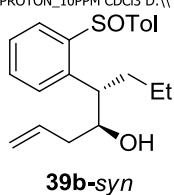
2503-4-f2
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



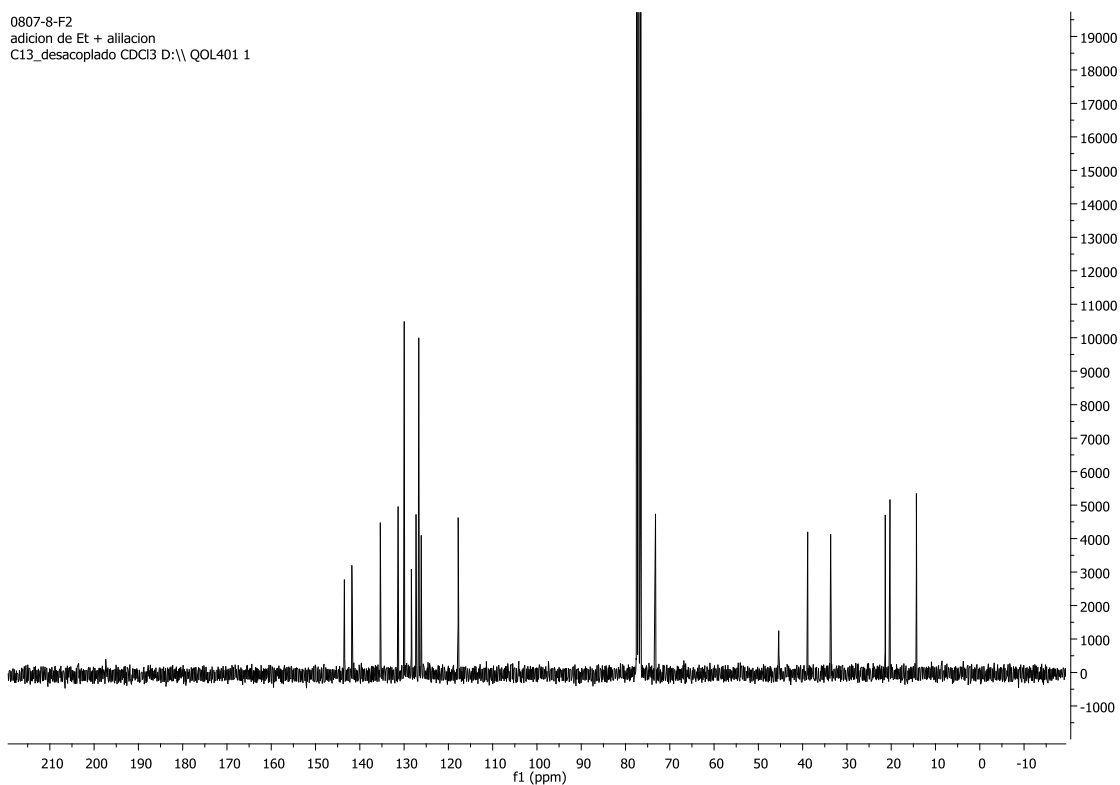
2503-4-f2
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



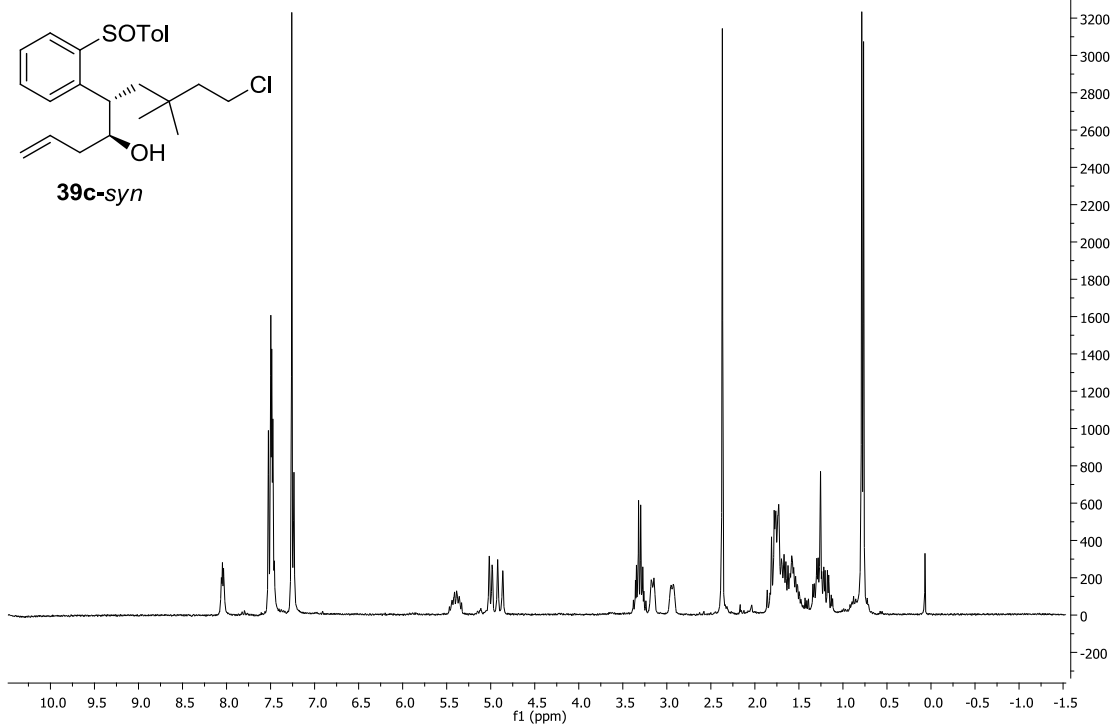
0807-8-F2
 adición de Et + alilación
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



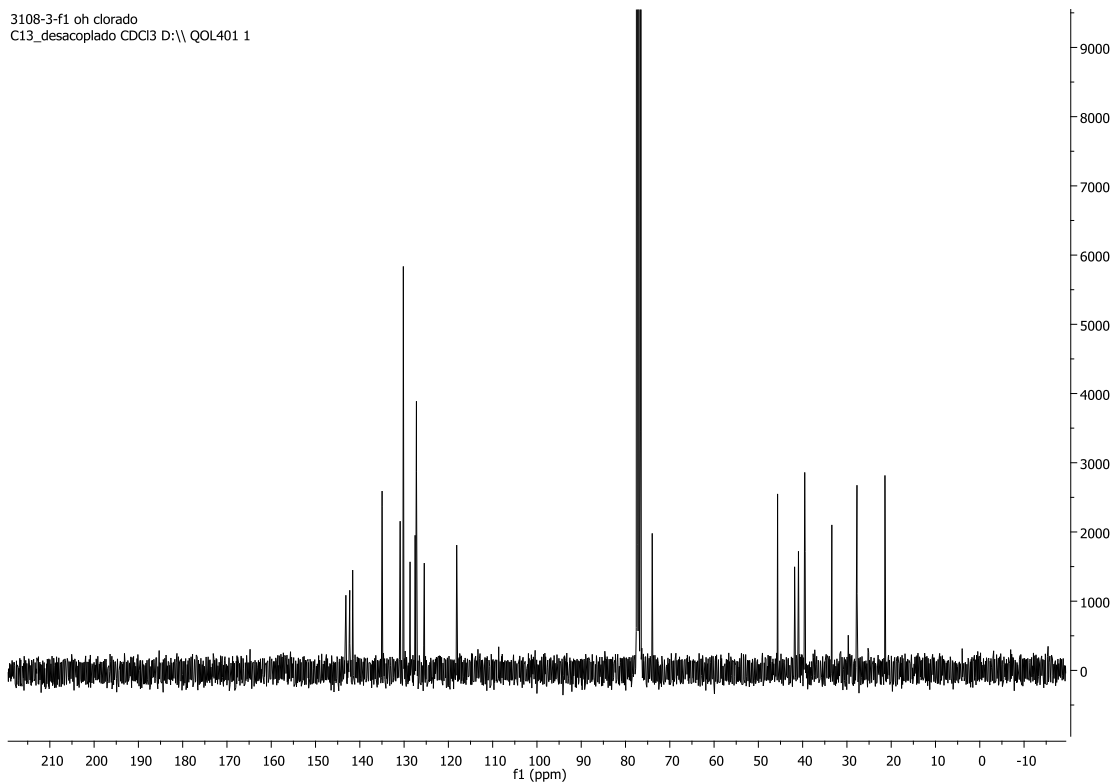
0807-8-F2
 adición de Et + alilación
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



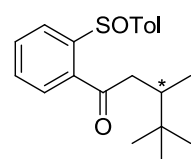
3108-3-f1 oh clorado
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



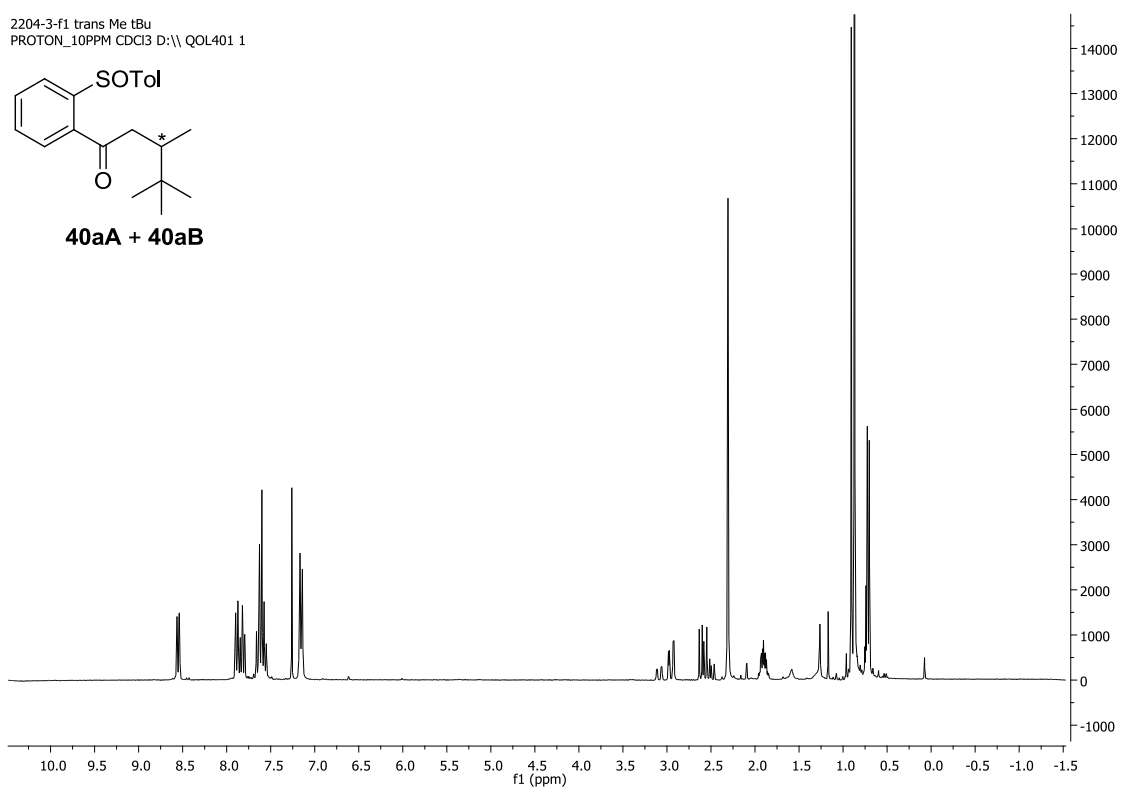
3108-3-f1 oh clorado
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



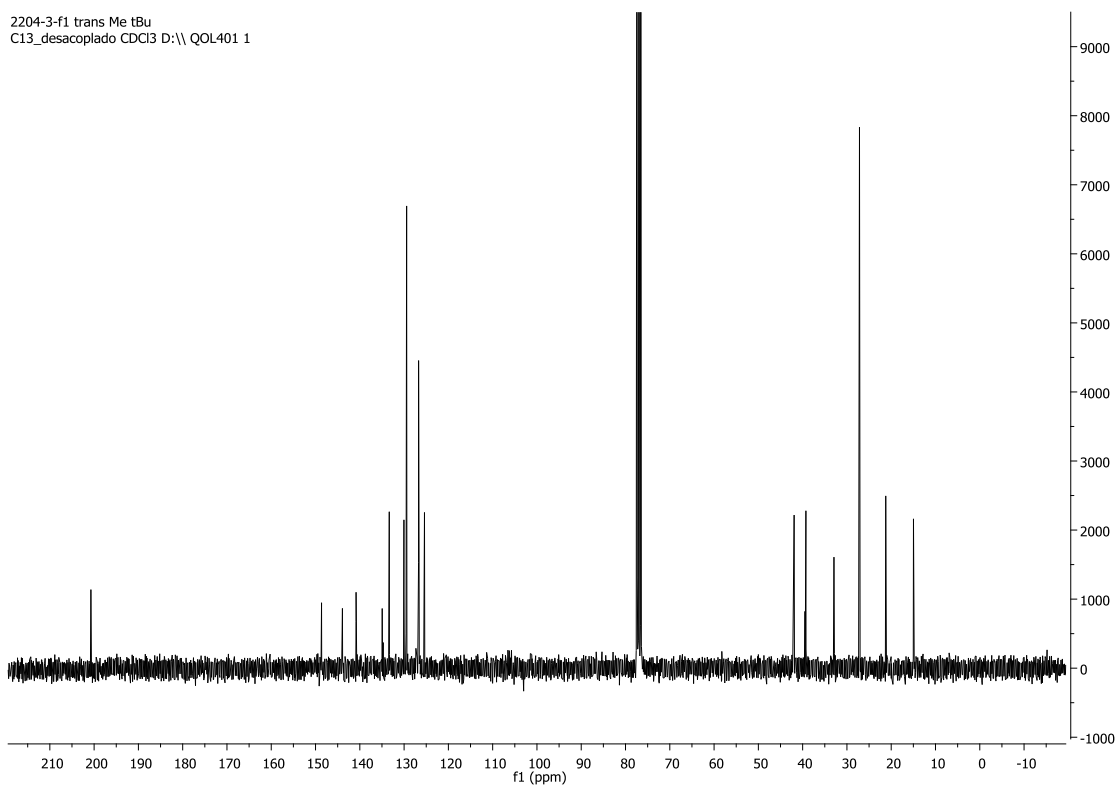
2204-3-f1 trans Me tBu
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



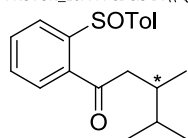
40aA + 40aB



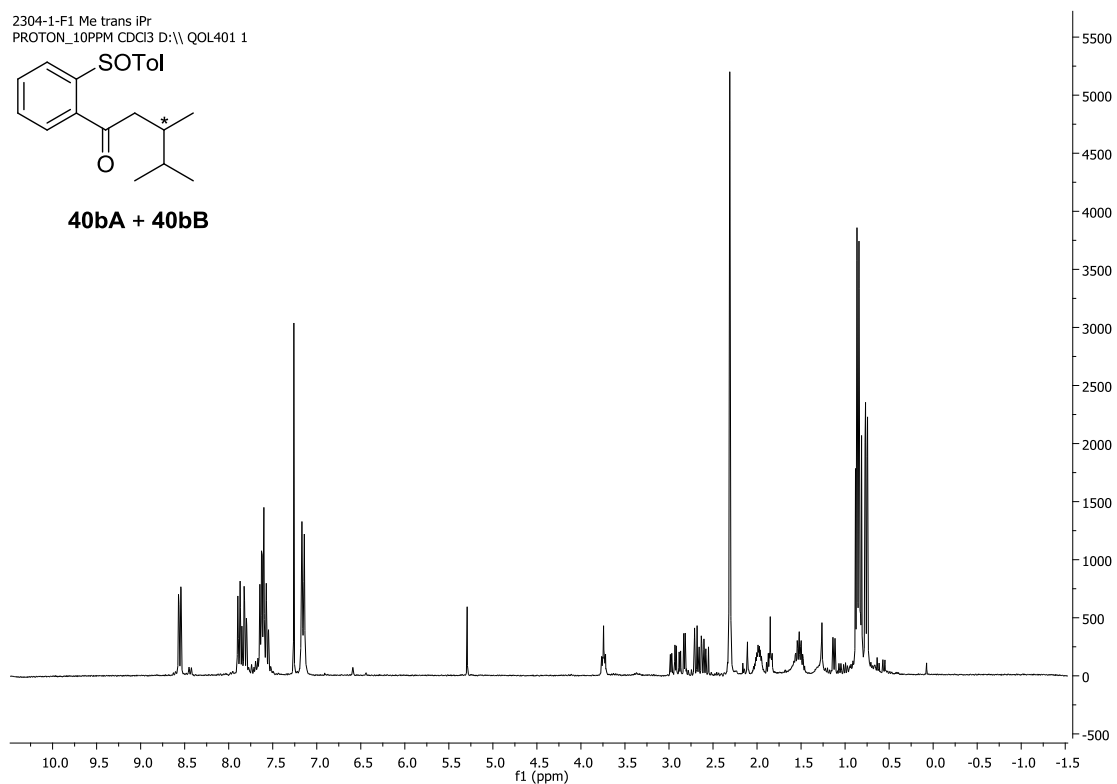
2204-3-f1 trans Me tBu
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



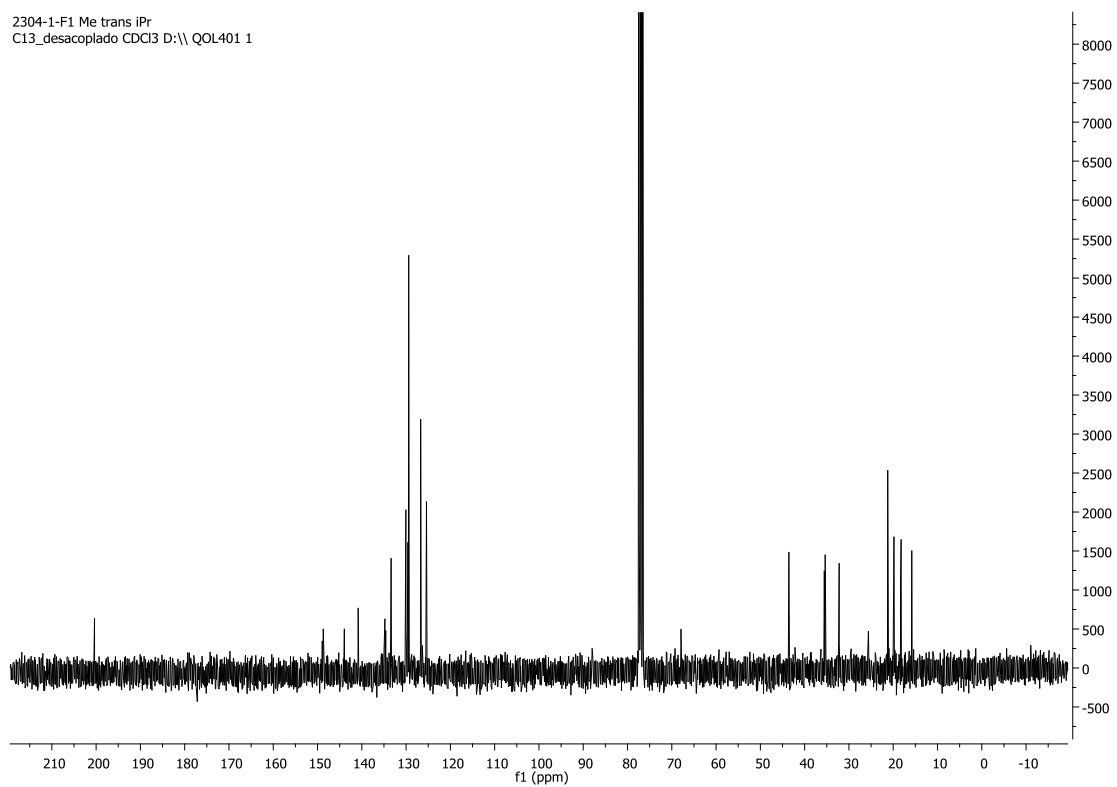
2304-1-F1 Me trans iPr
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



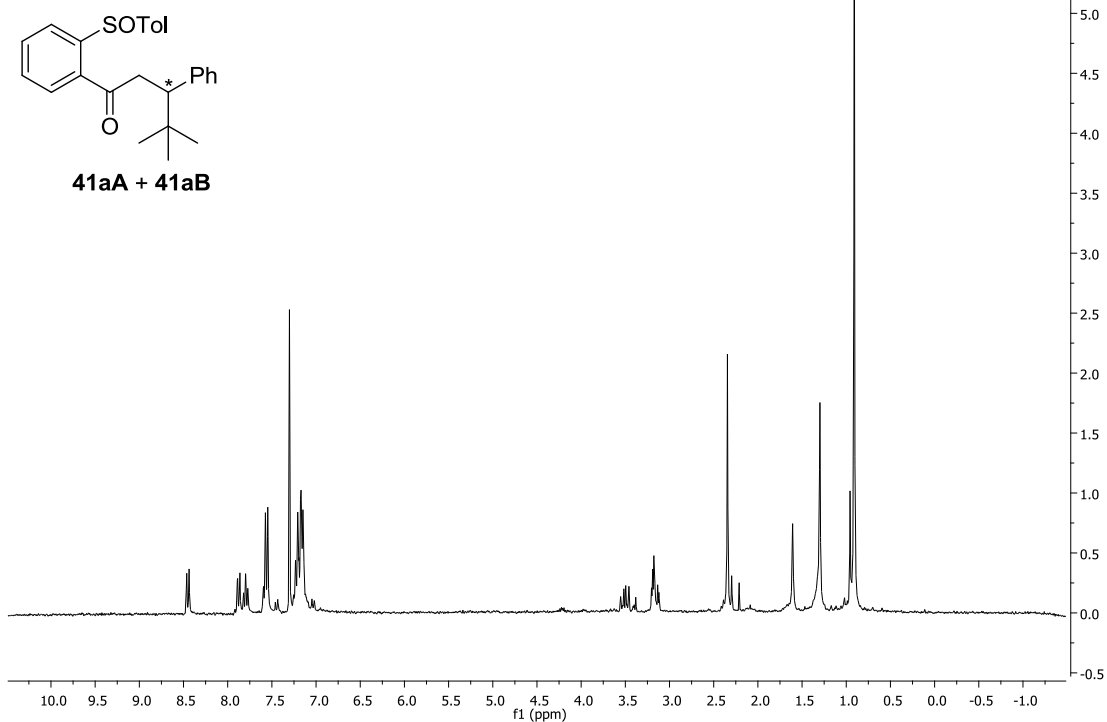
40bA + 40bB



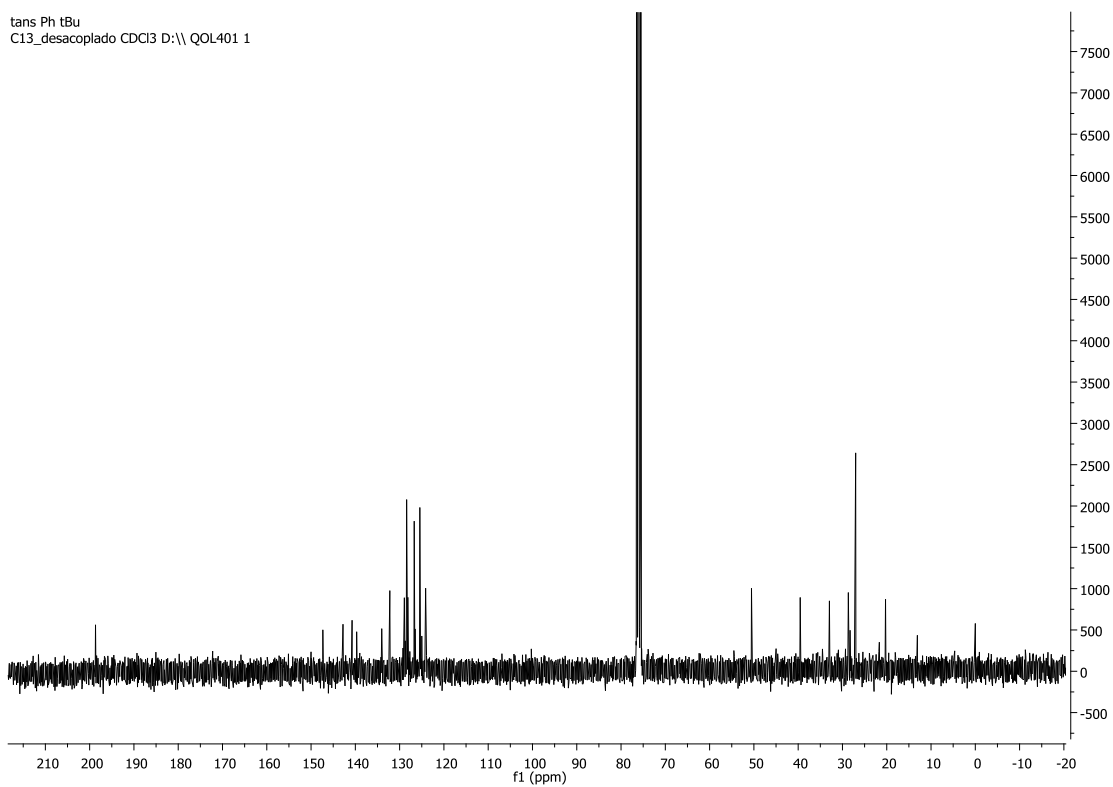
2304-1-F1 Me trans iPr
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



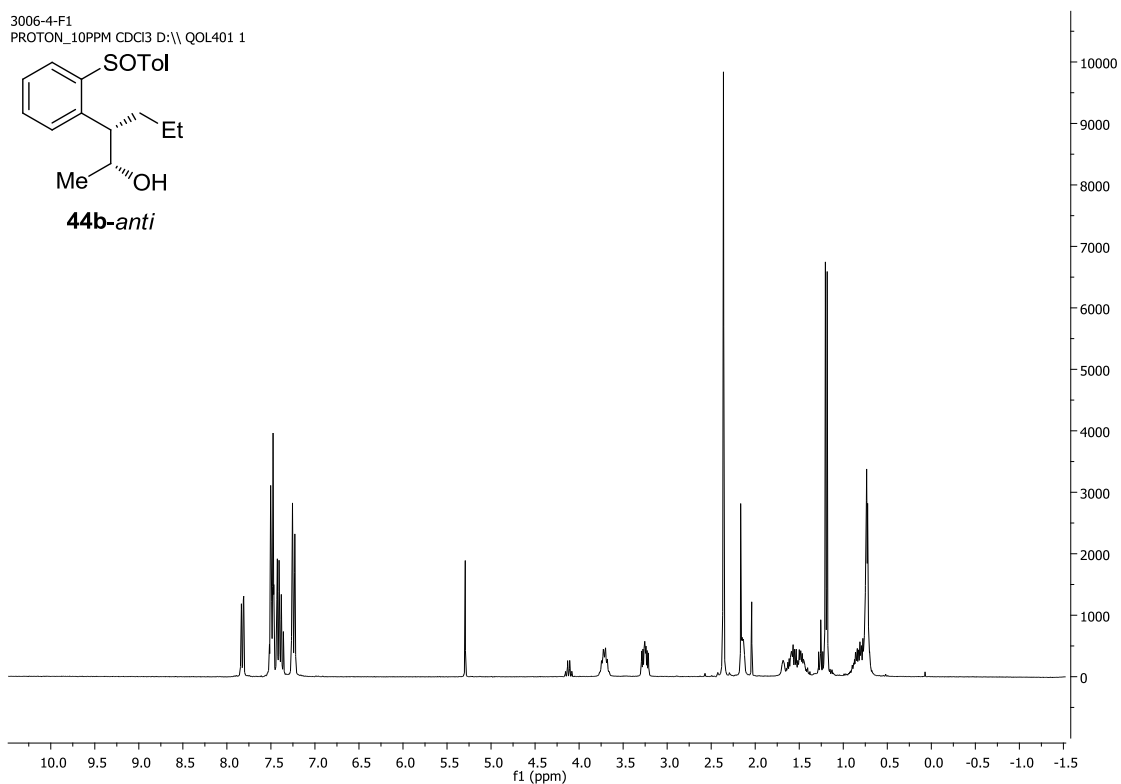
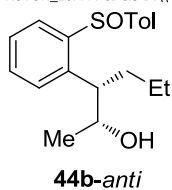
0711-6-F2
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



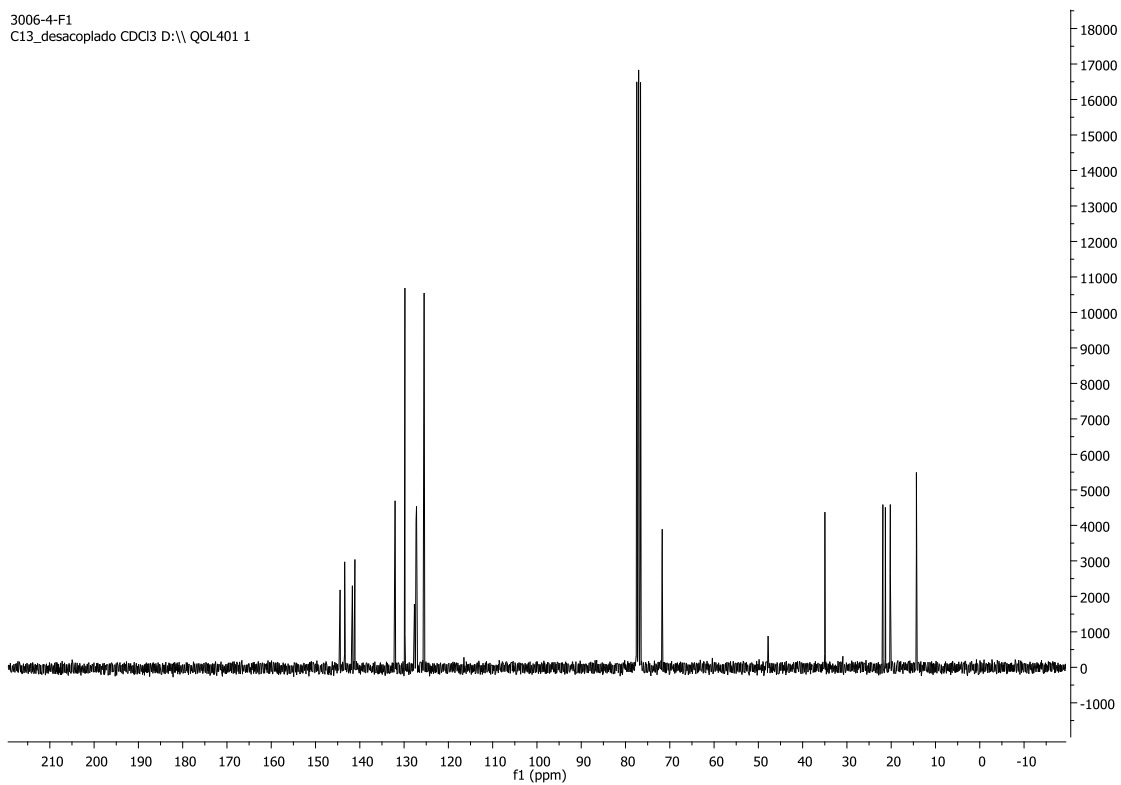
tans Ph tBu
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



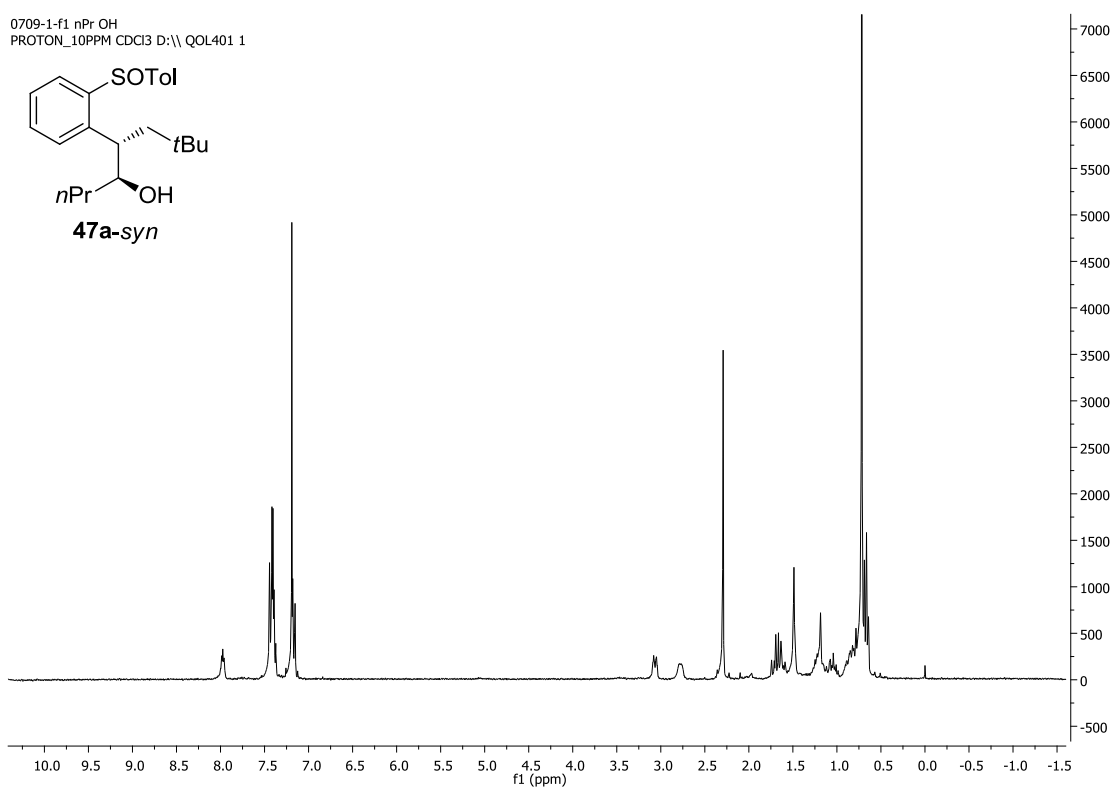
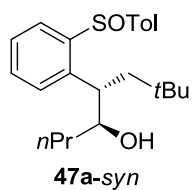
3006-4-F1
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



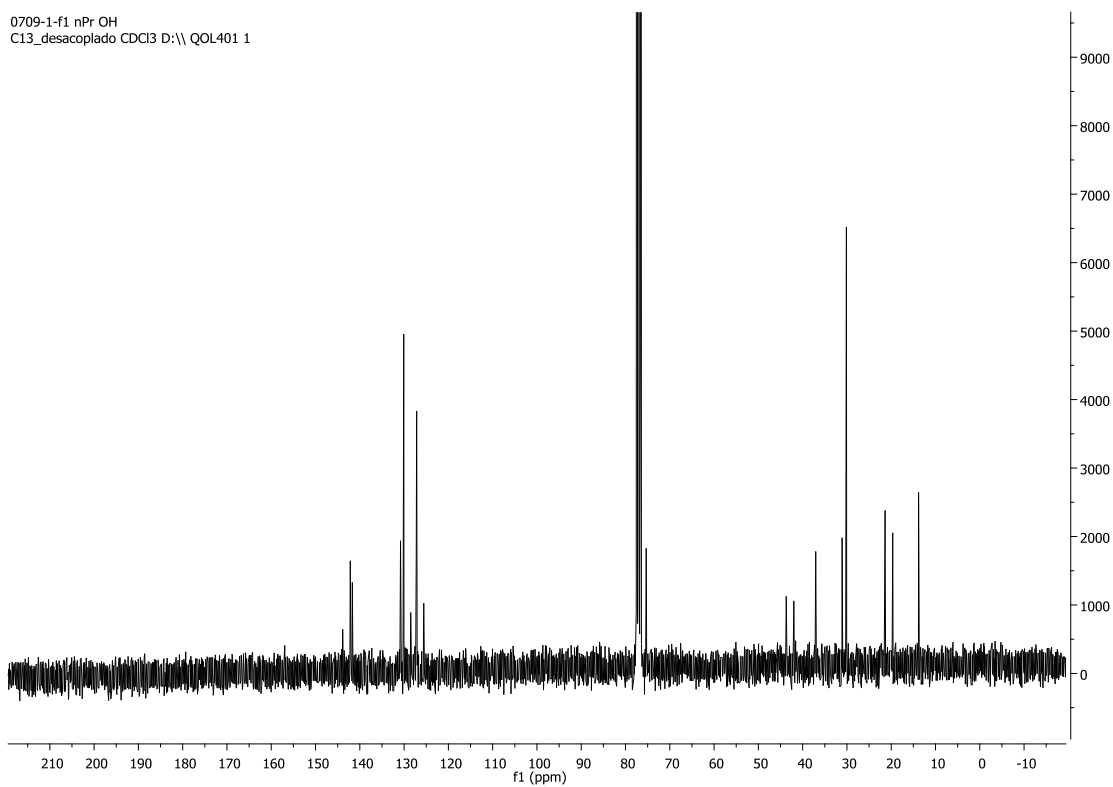
3006-4-F1
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



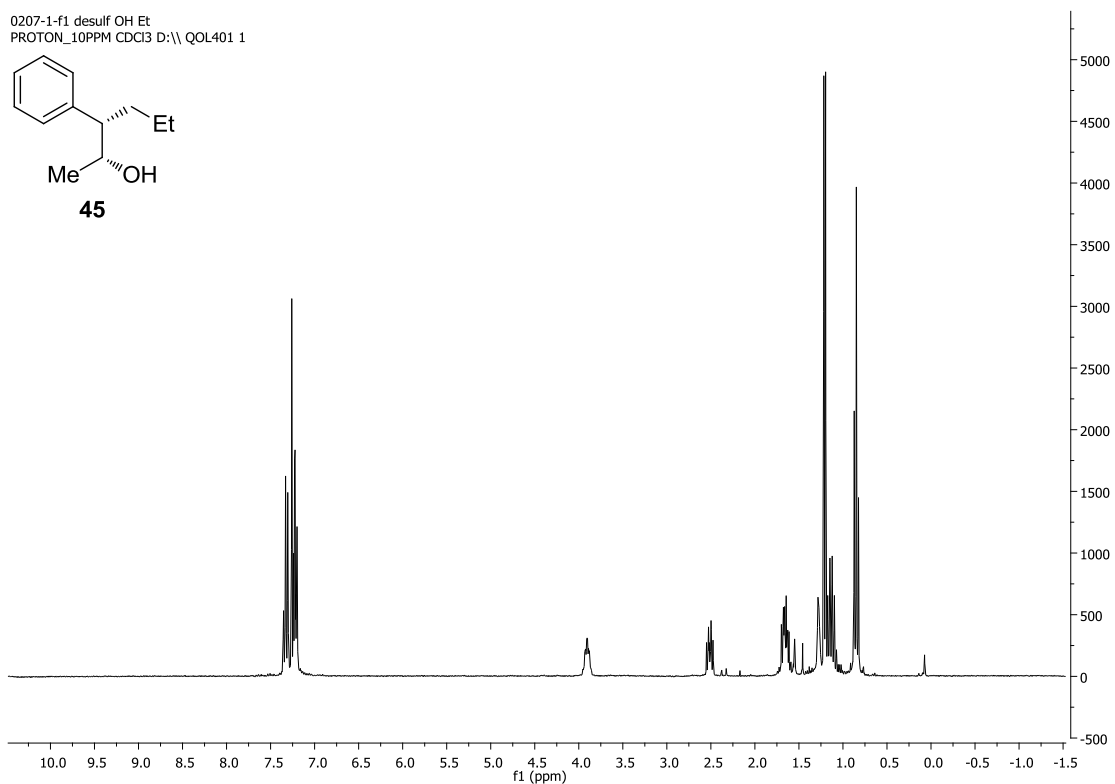
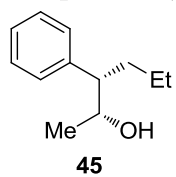
0709-1-f1 nPr OH
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



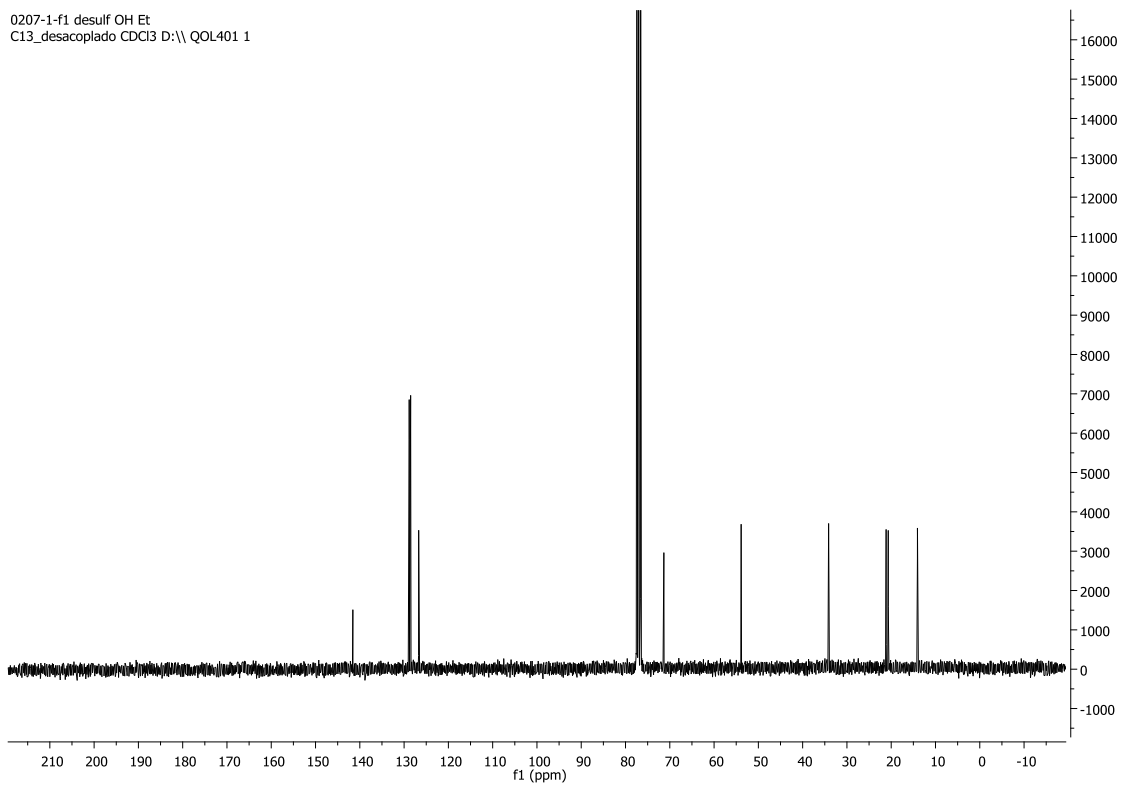
0709-1-f1 nPr OH
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



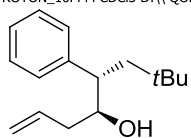
0207-1-f1 desulf OH Et
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



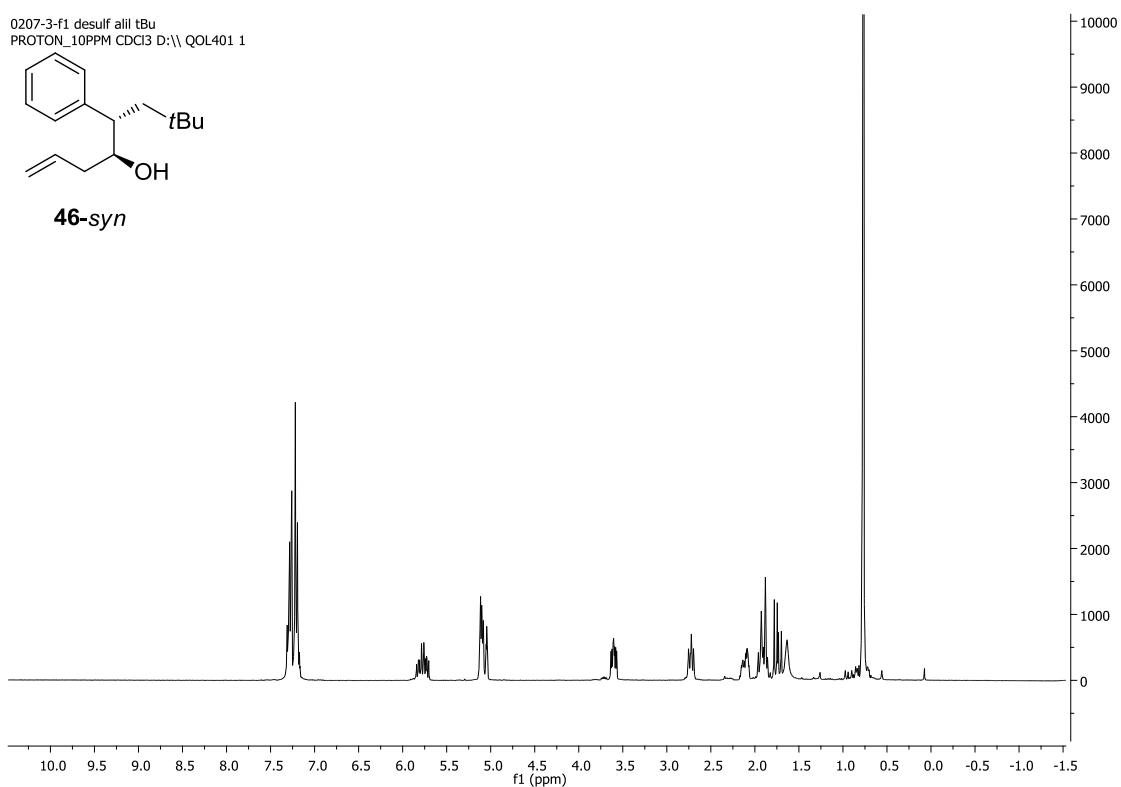
0207-1-f1 desulf OH Et
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



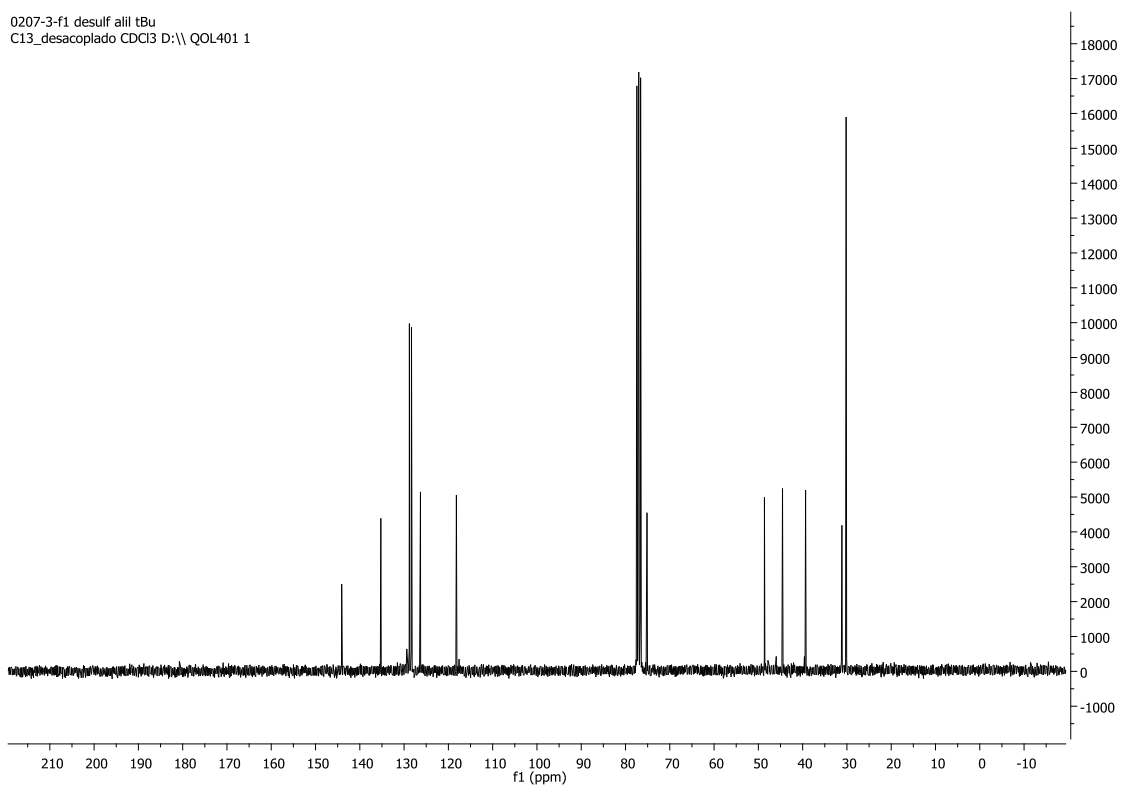
0207-3-f1 desulf alil tBu
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



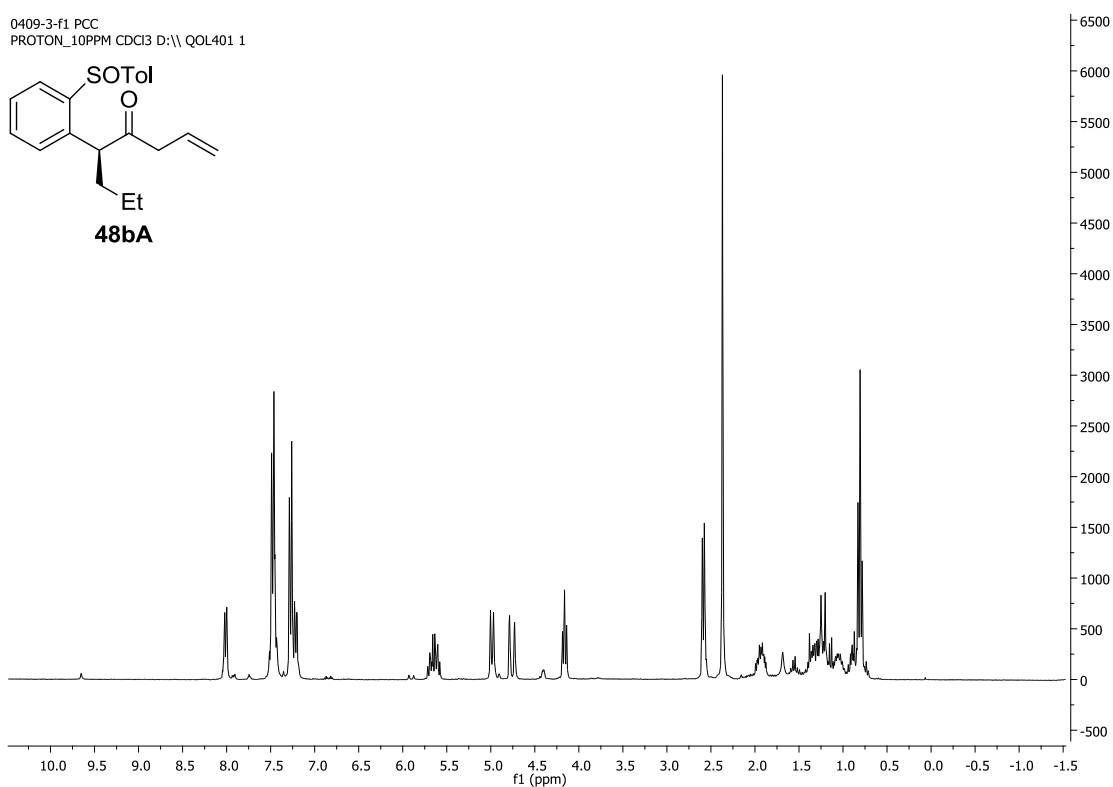
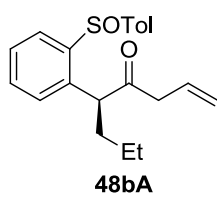
46-syn



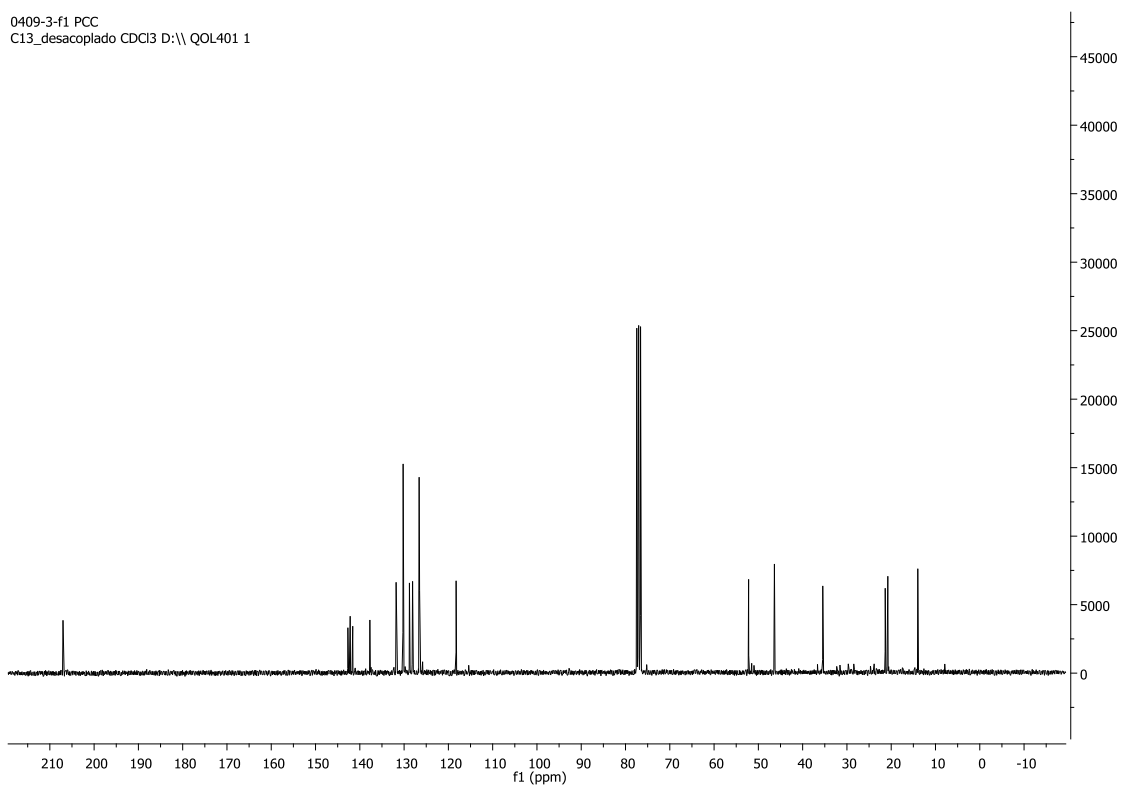
0207-3-f1 desulf alil tBu
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



0409-3-f1 PCC
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1

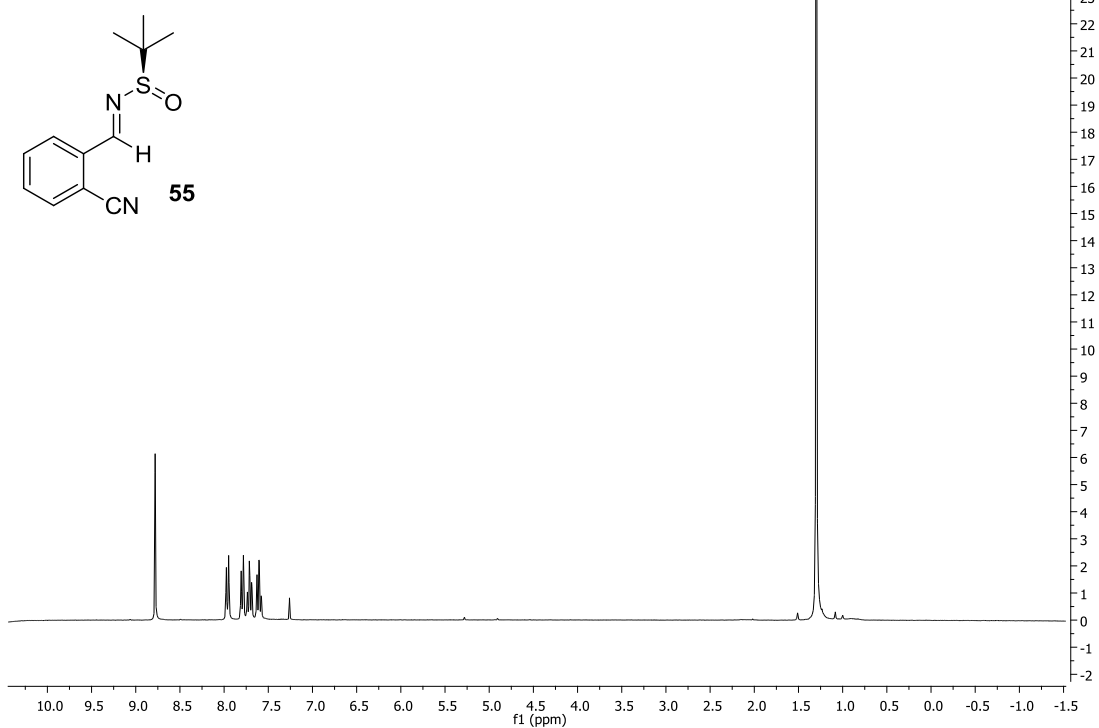


0409-3-f1 PCC
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1

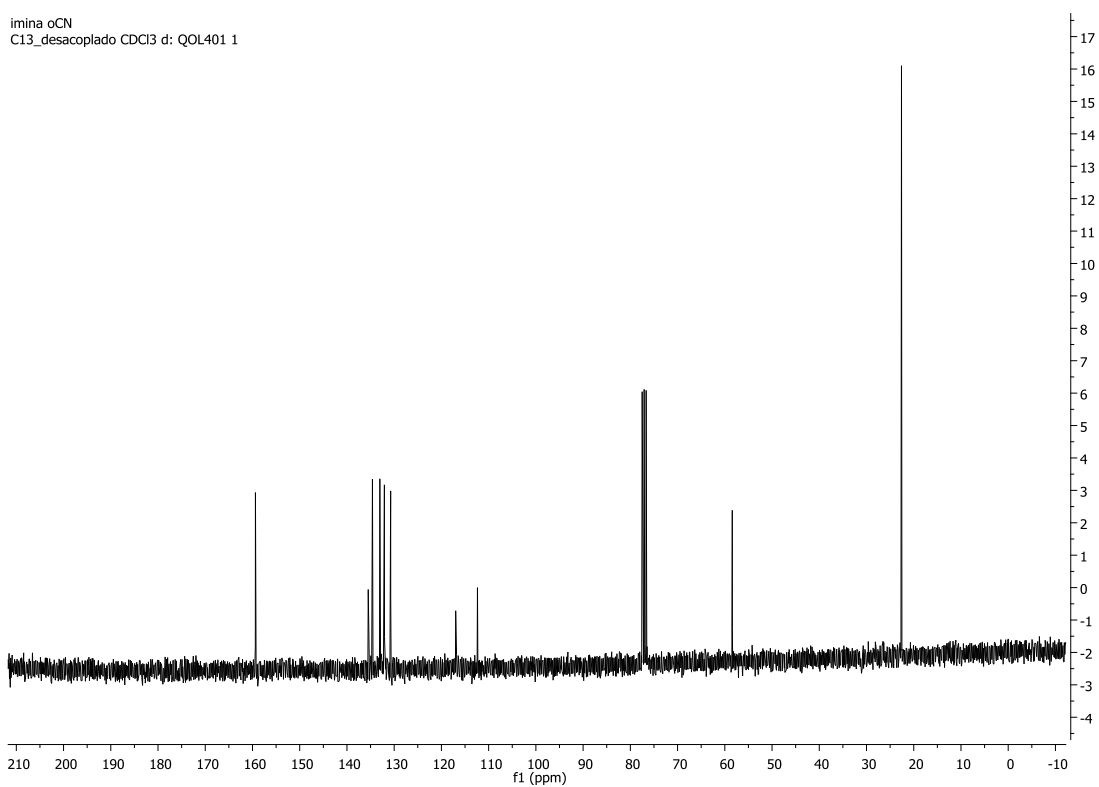


CAPÍTULO 4. Adiciones radicálicas diastereoselectivas a *N*-terc-butilsulfinilimas.

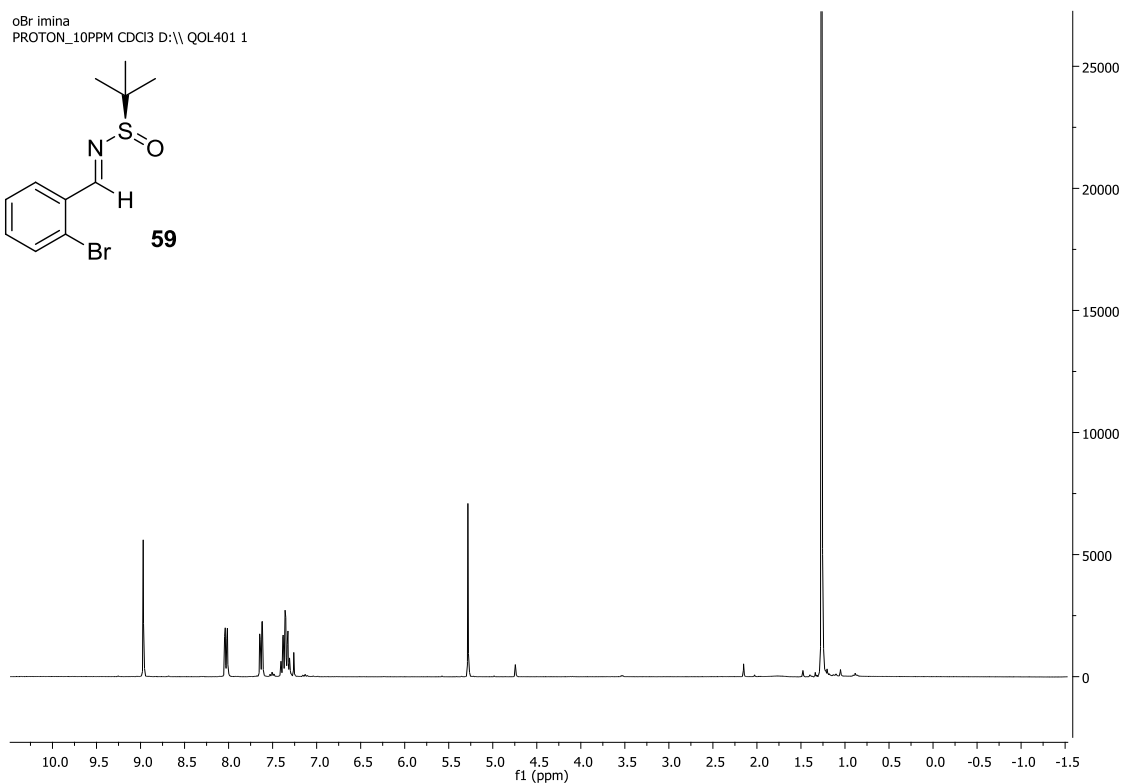
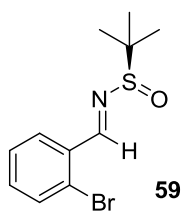
imina oCN
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



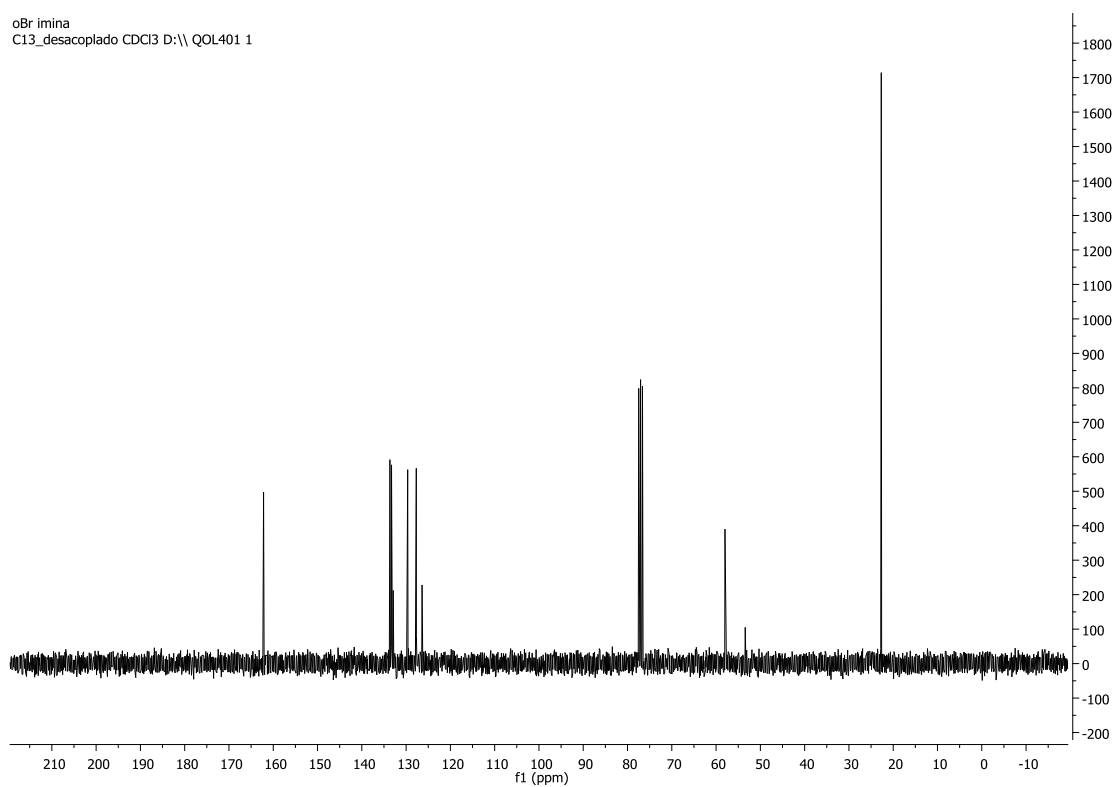
imina oCN
 C13_desacoplado CDCl3 d: QOL401 1



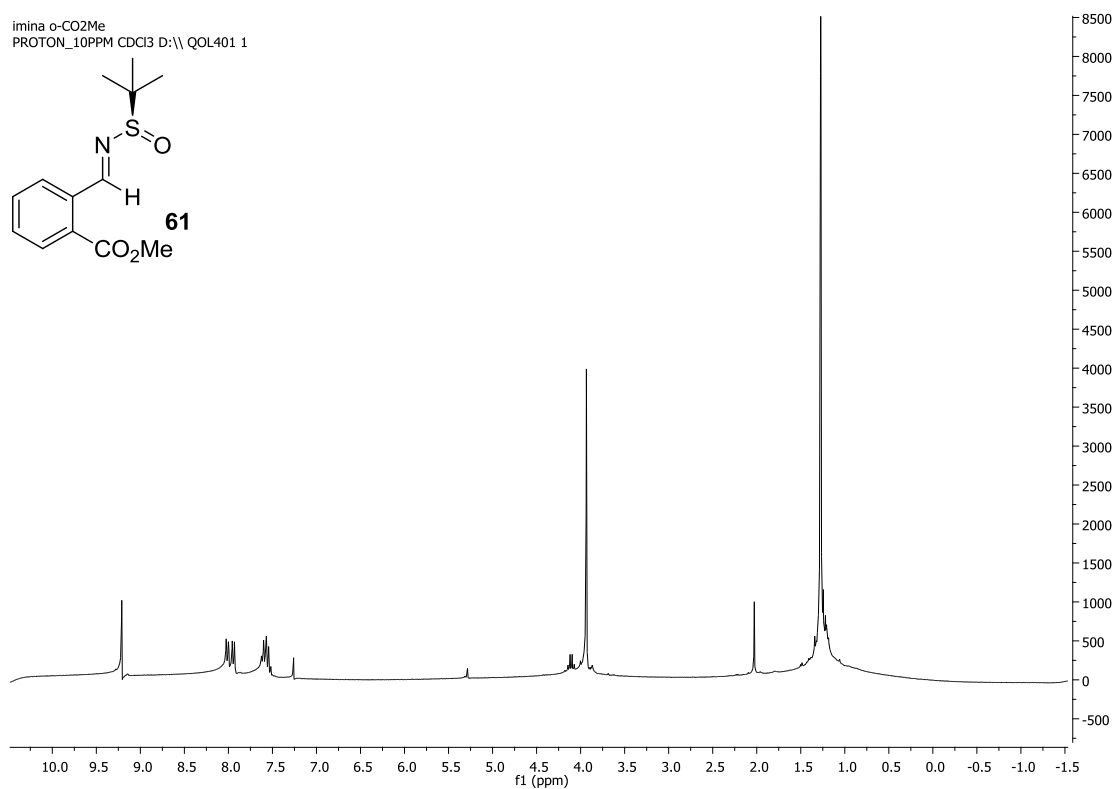
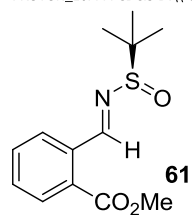
oBr imina
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



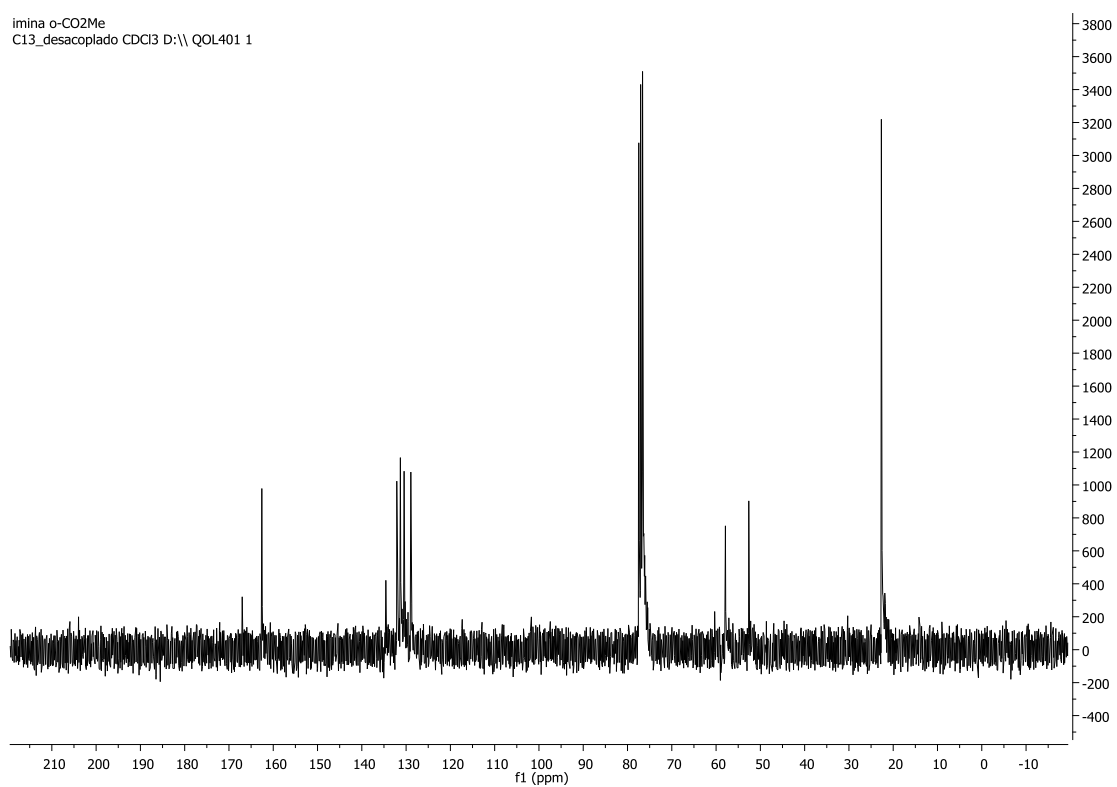
oBr imina
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



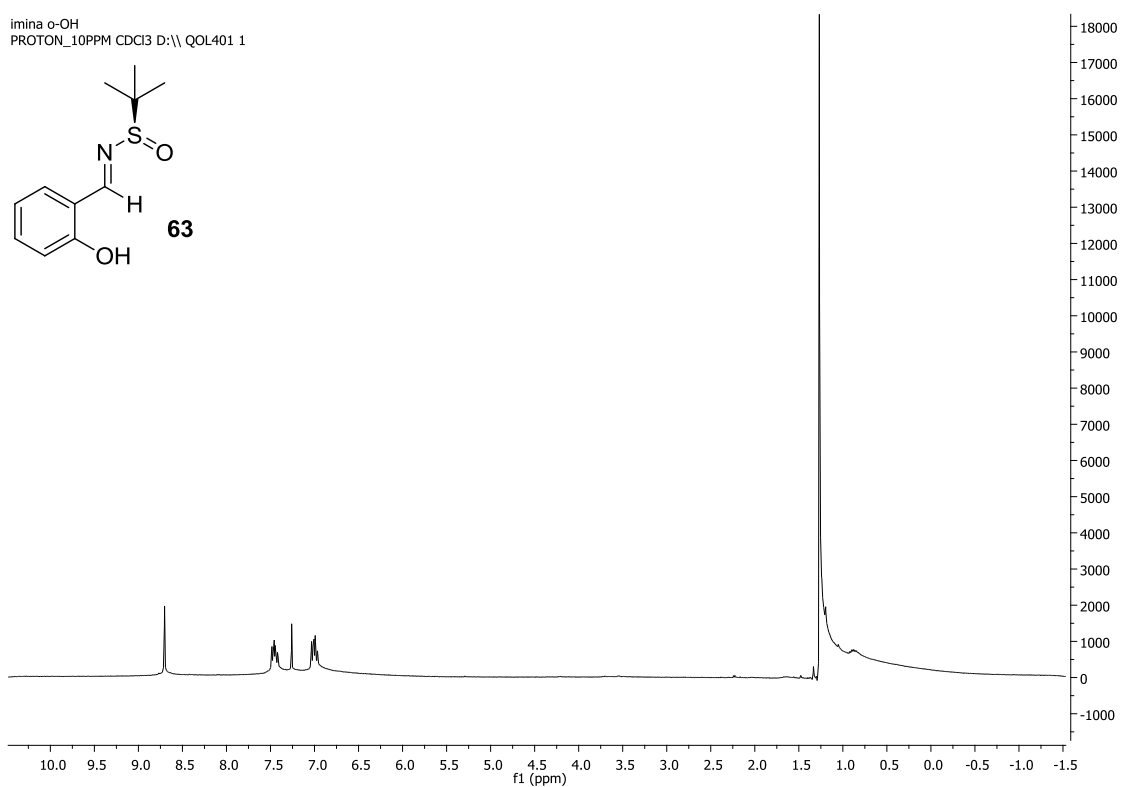
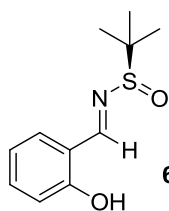
imina o-CO₂Me
PROTON_10PPM CDCl₃ D:\\ QOL401 1



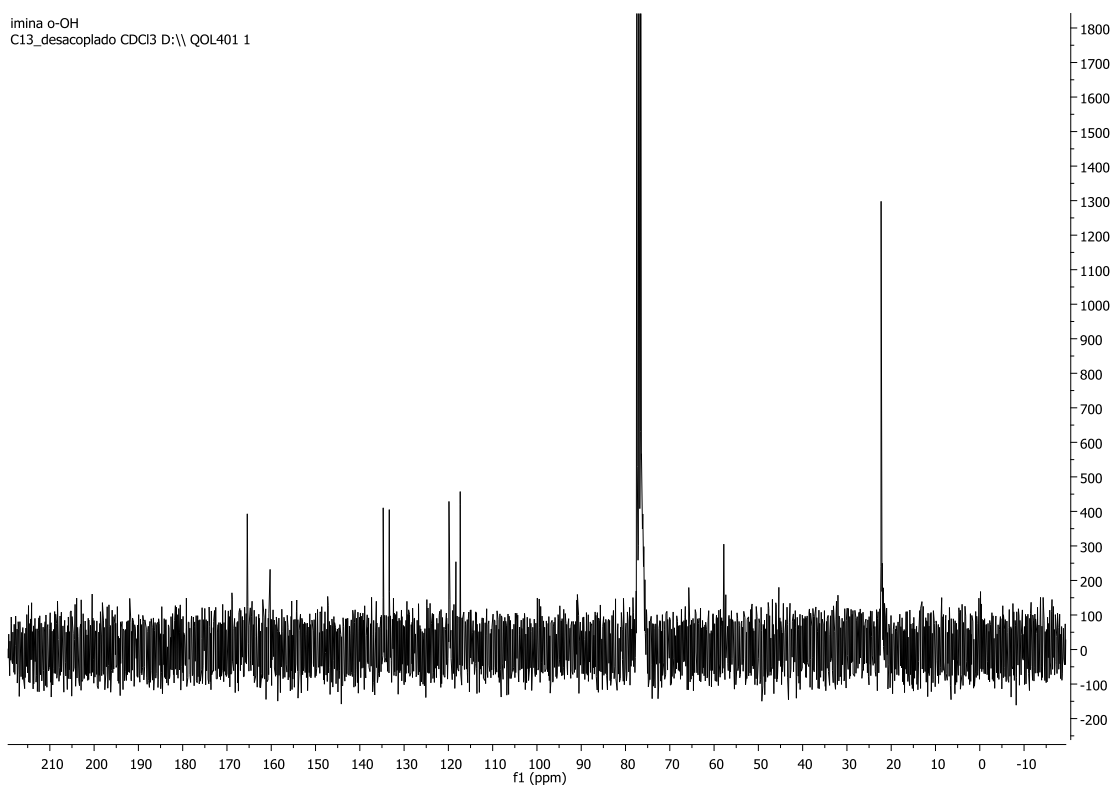
imina o-CO₂Me
C13_desacoplado CDCl₃ D:\\ QOL401 1



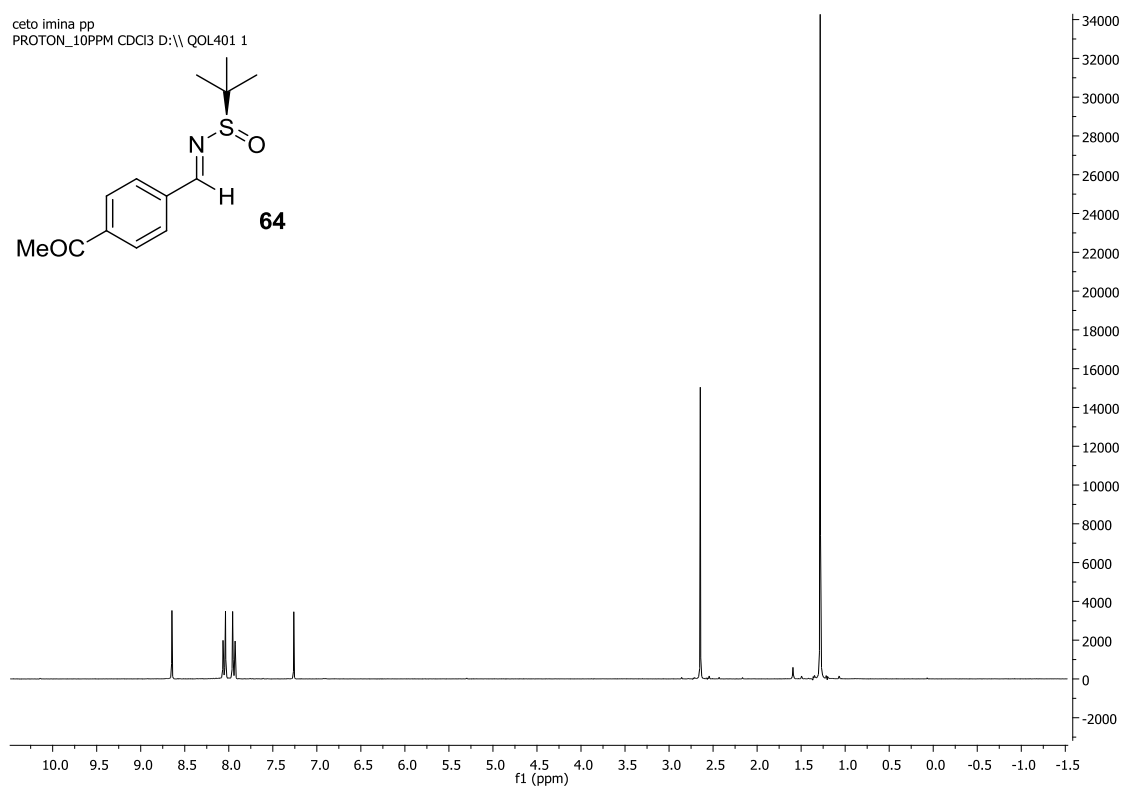
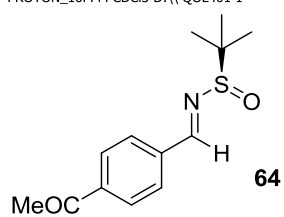
imina o-OH
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



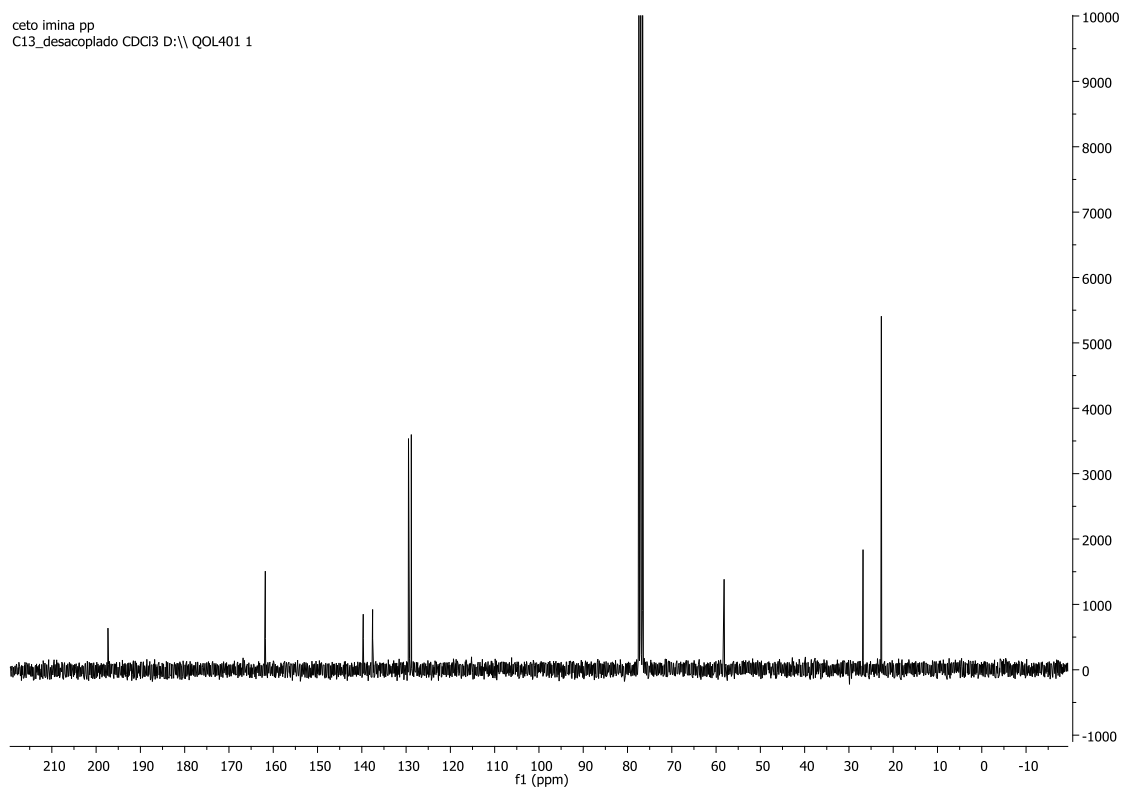
imina o-OH
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

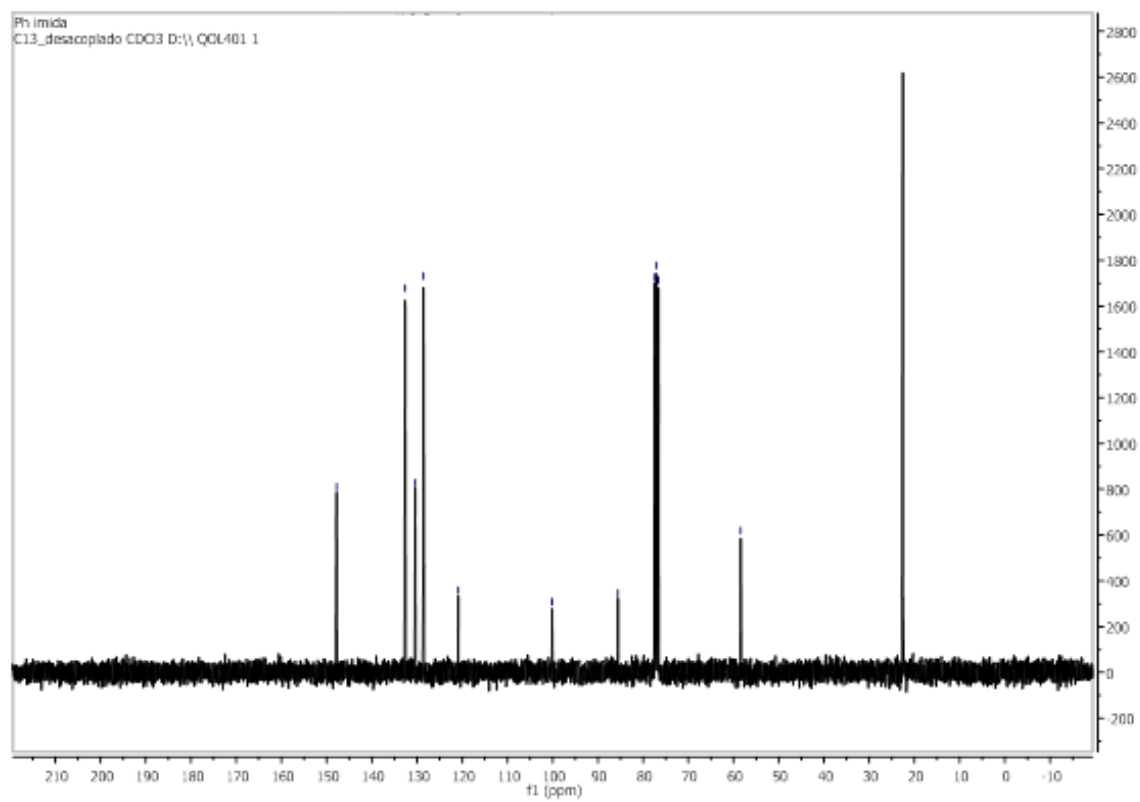
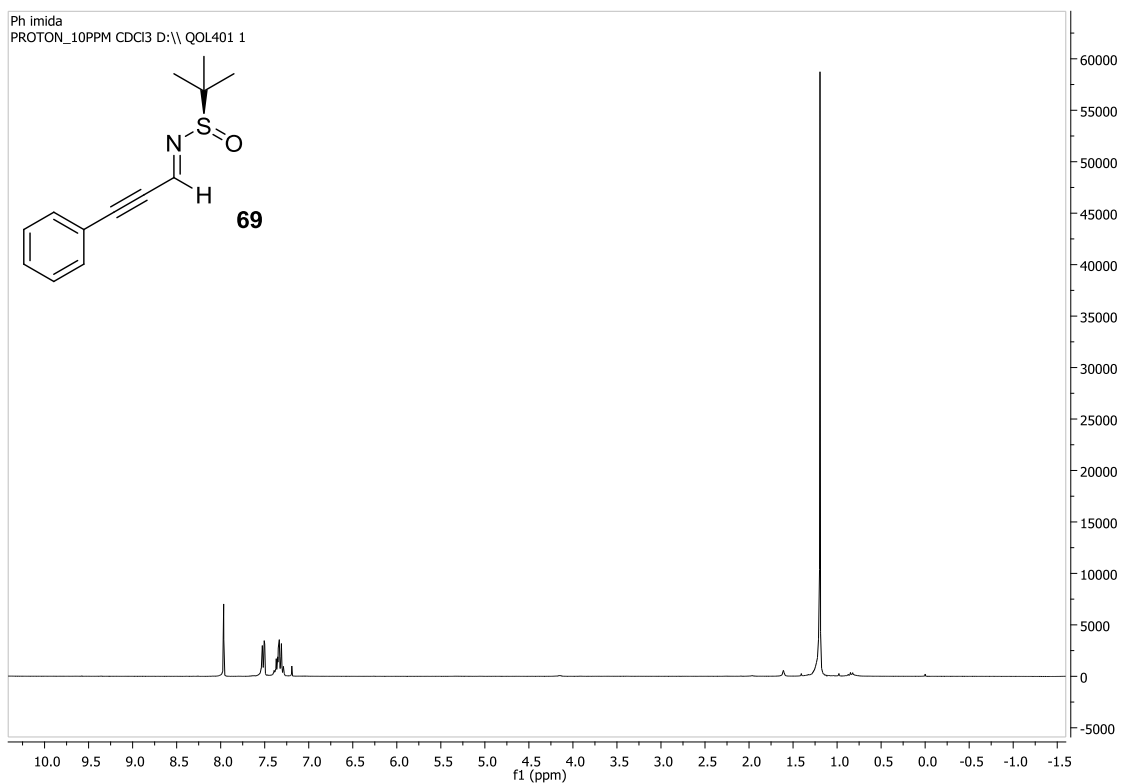


ceto imina pp
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1

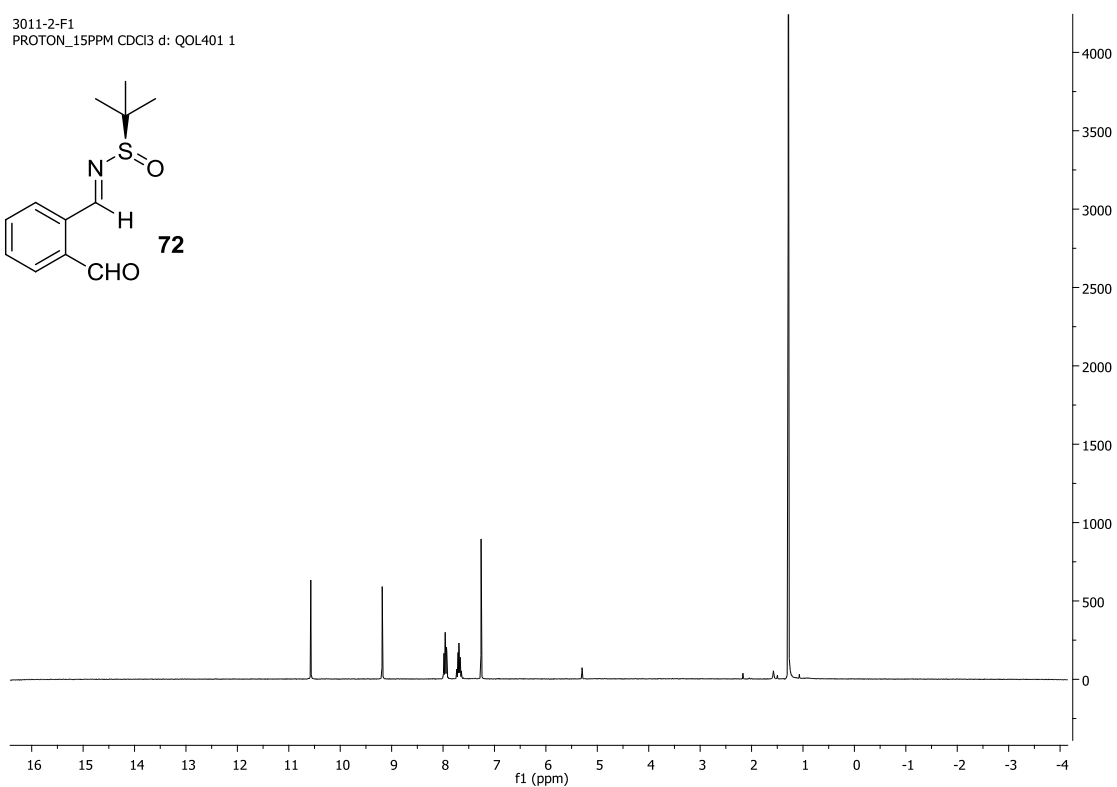
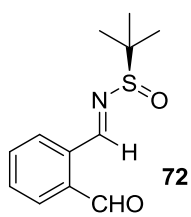


ceto imina pp
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

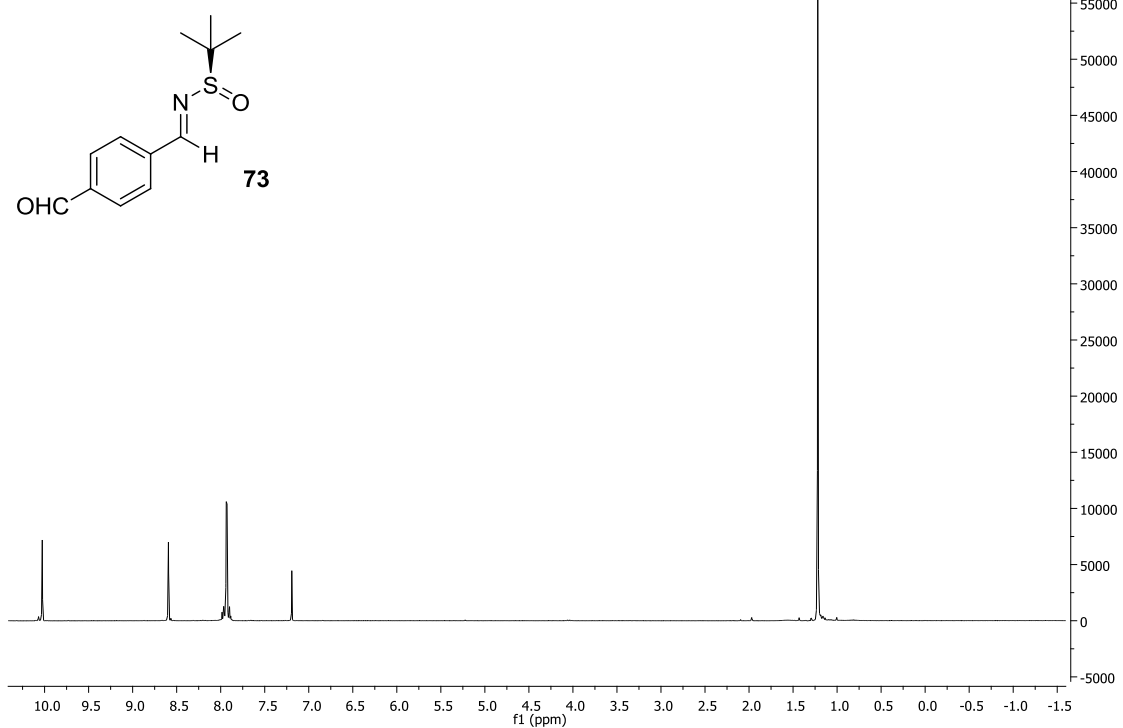




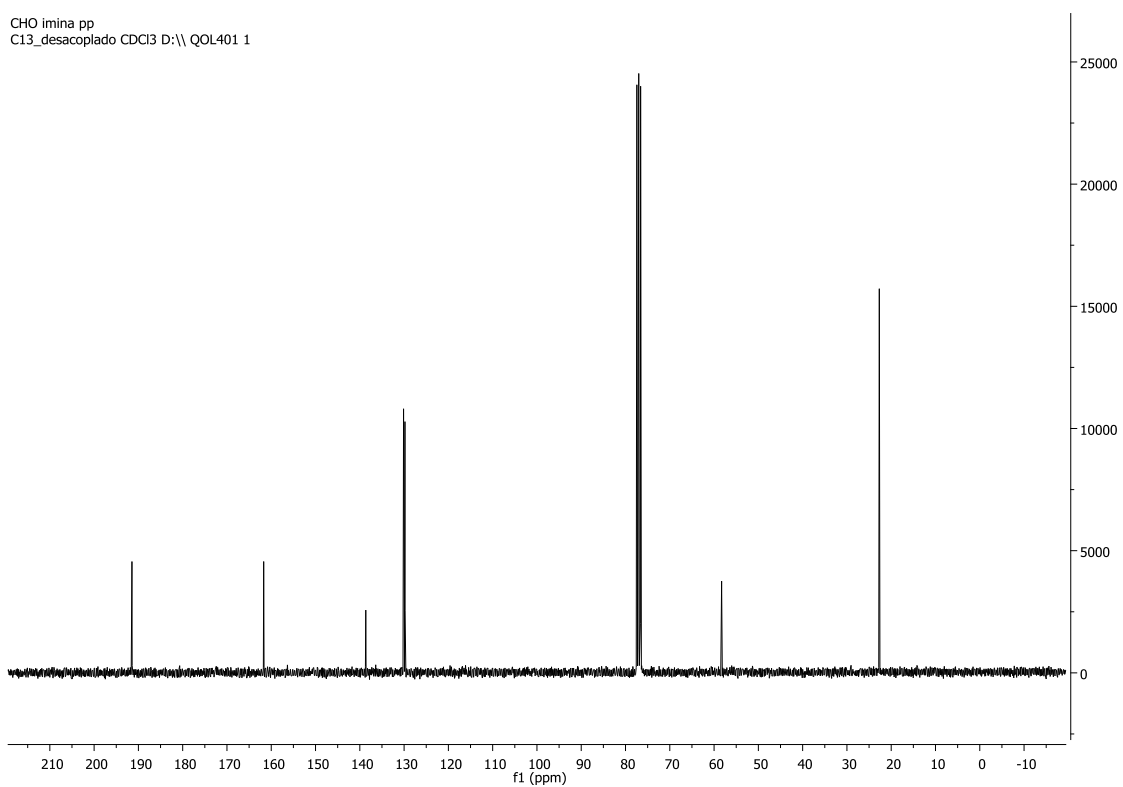
3011-2-F1
PROTON_15PPM CDCl3 d: QOL401 1



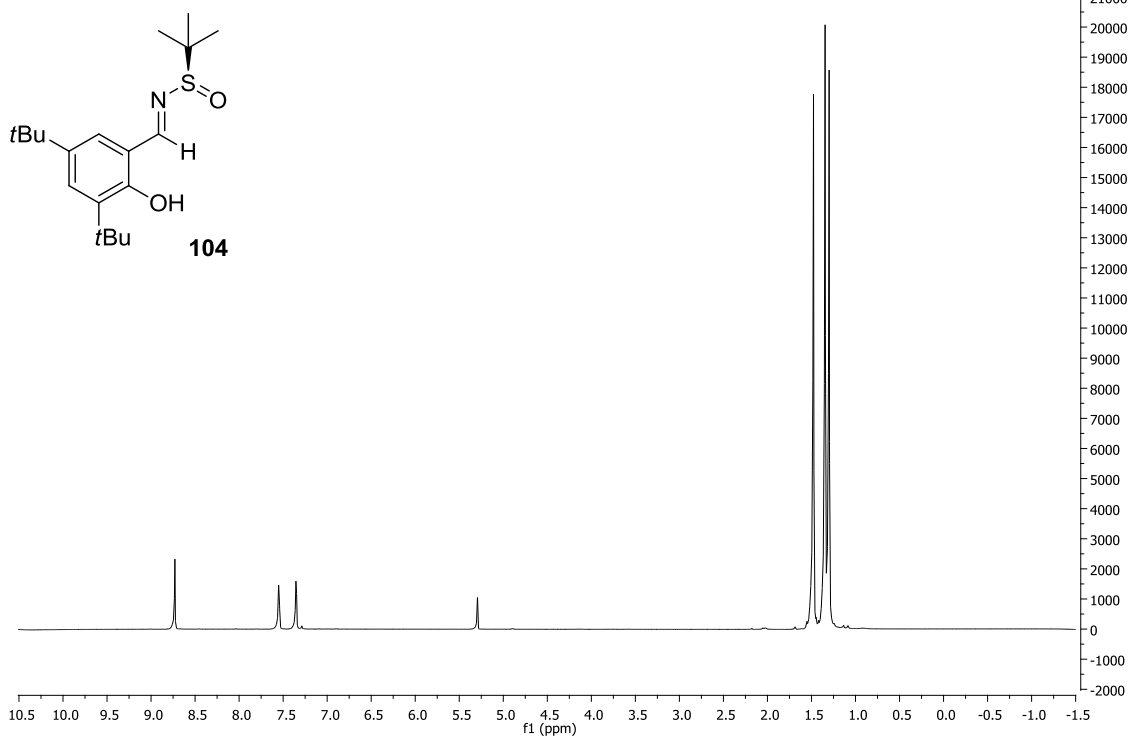
CHO imina pp
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



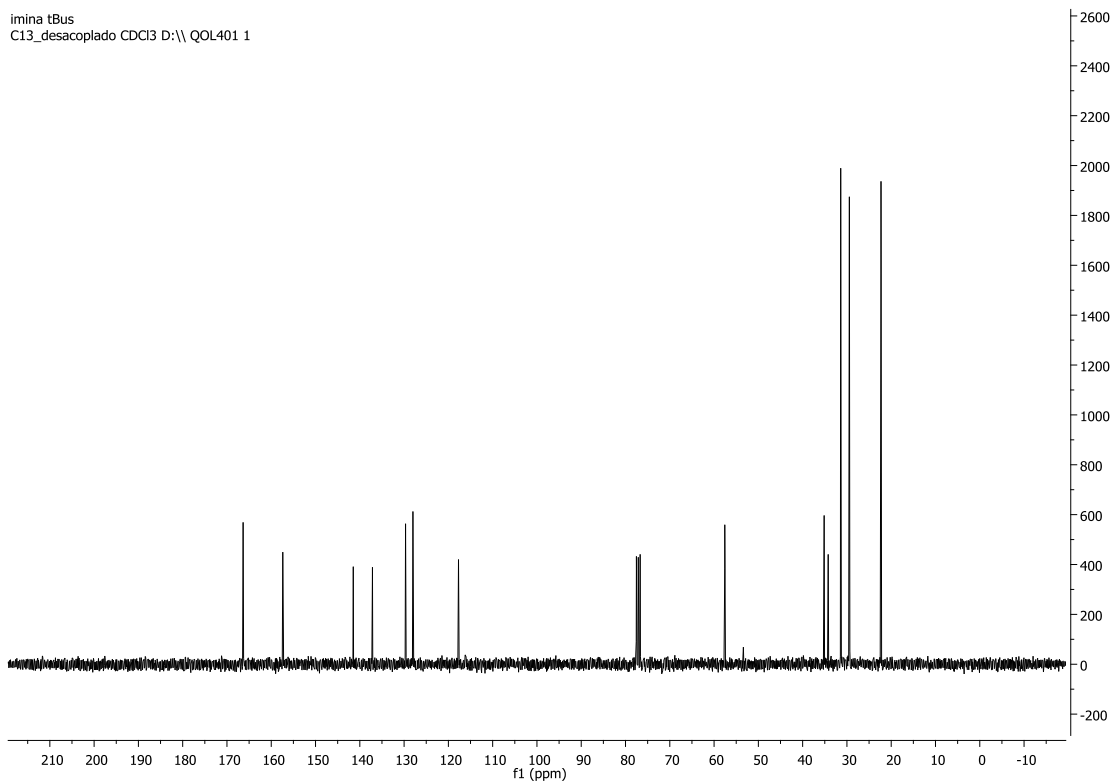
CHO imina pp
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



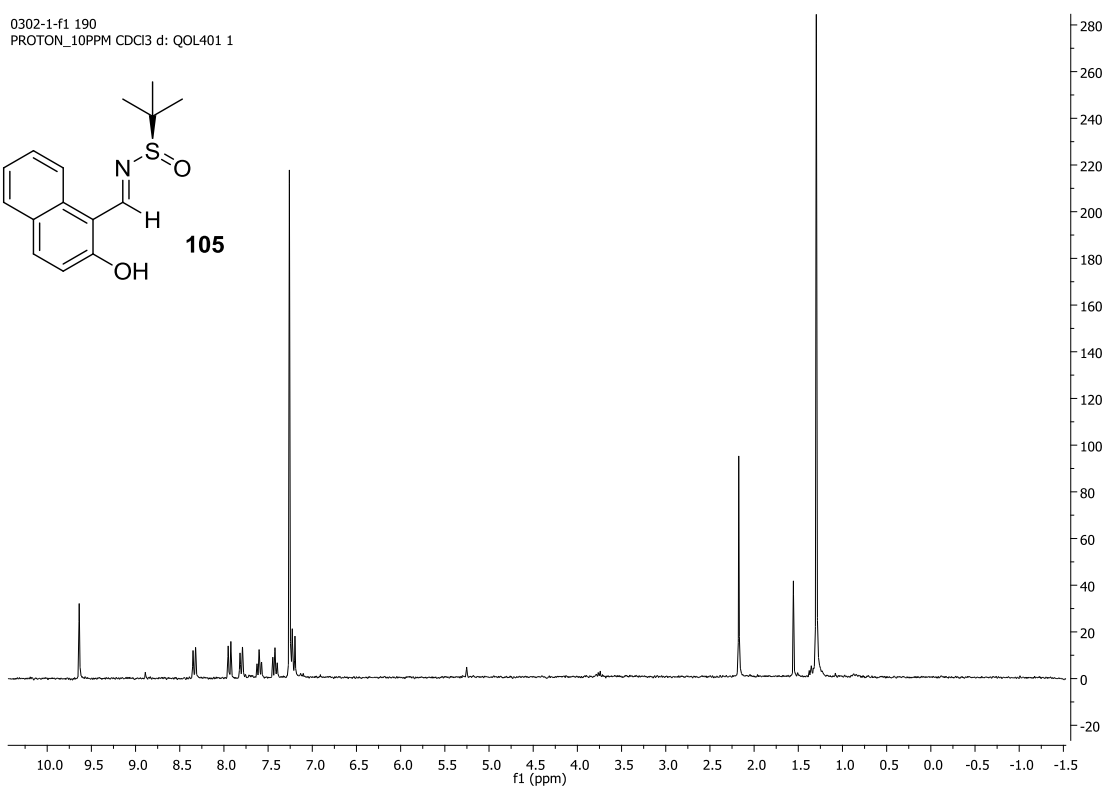
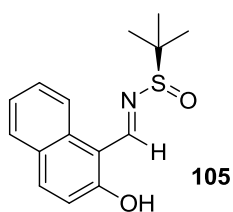
imina tBus
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



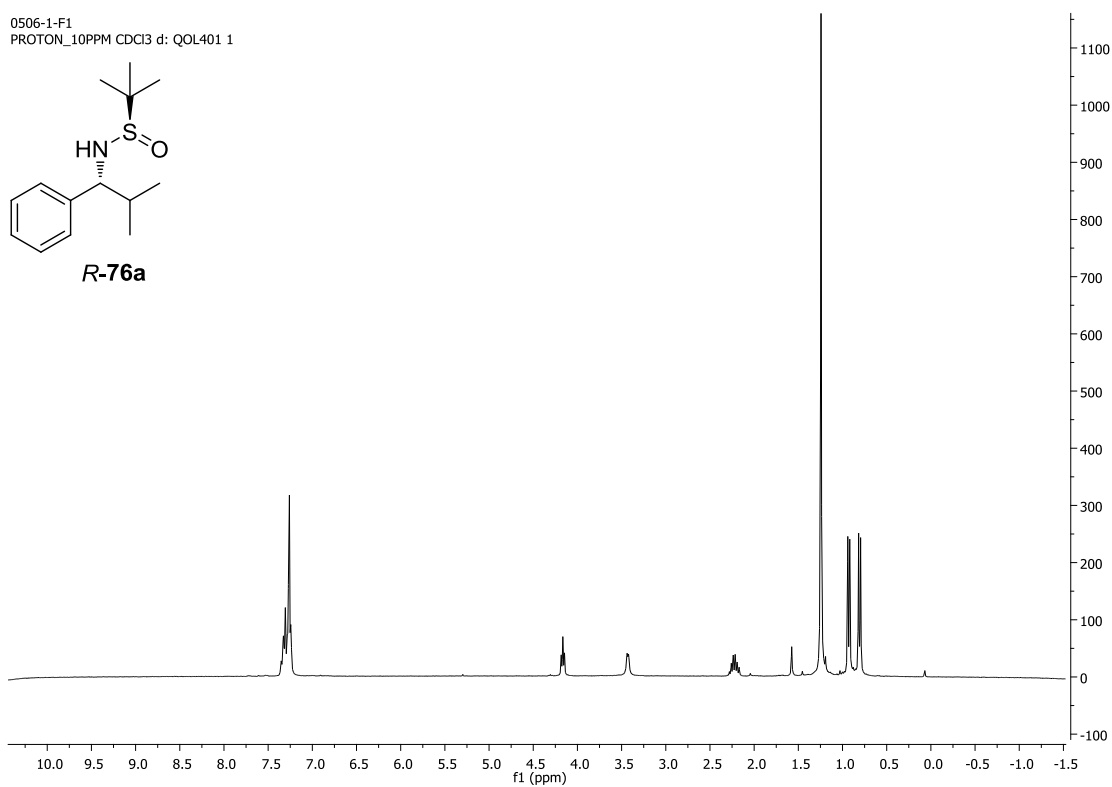
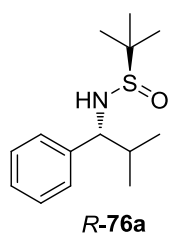
imina tBus
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



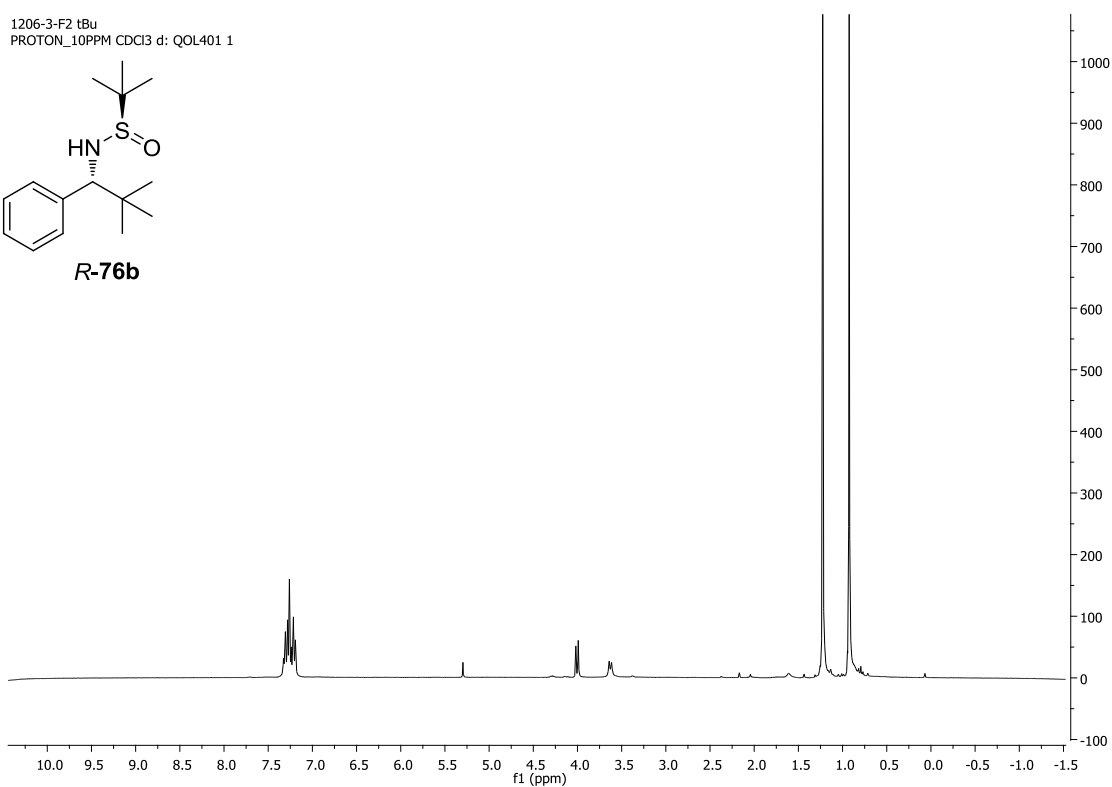
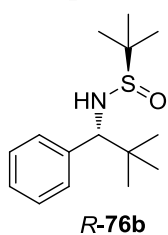
0302-1-f1 190
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



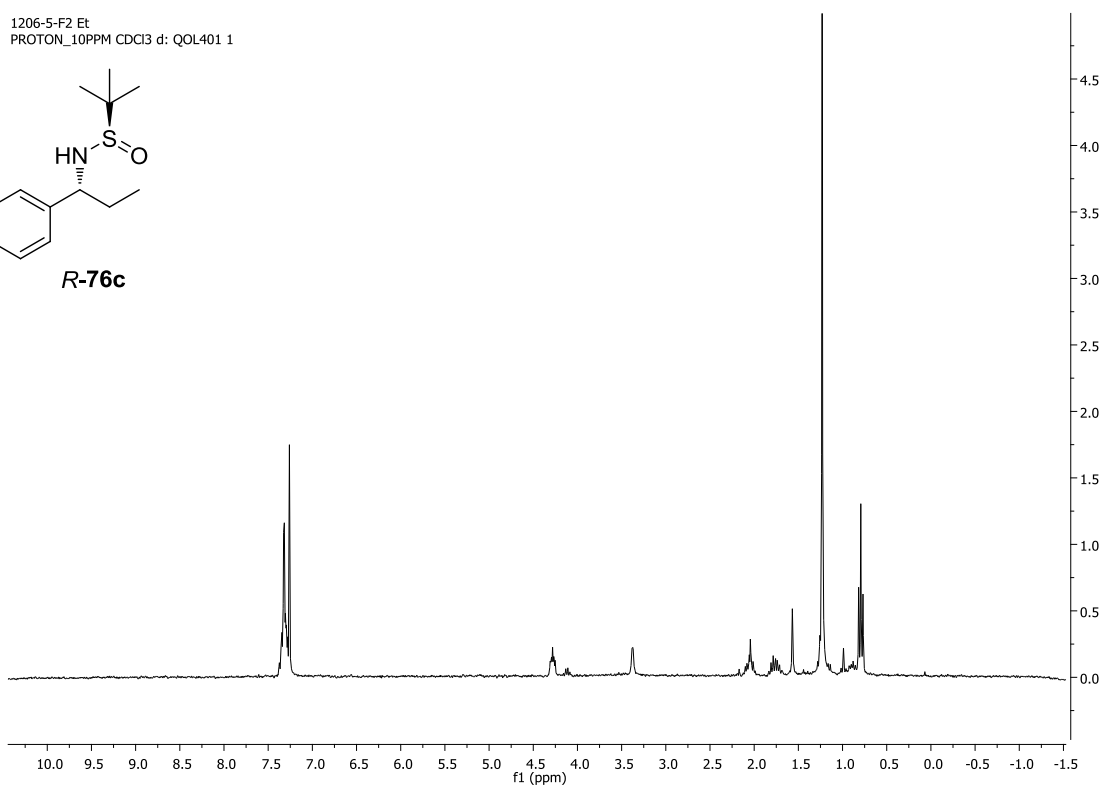
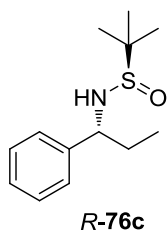
0506-1-F1
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1

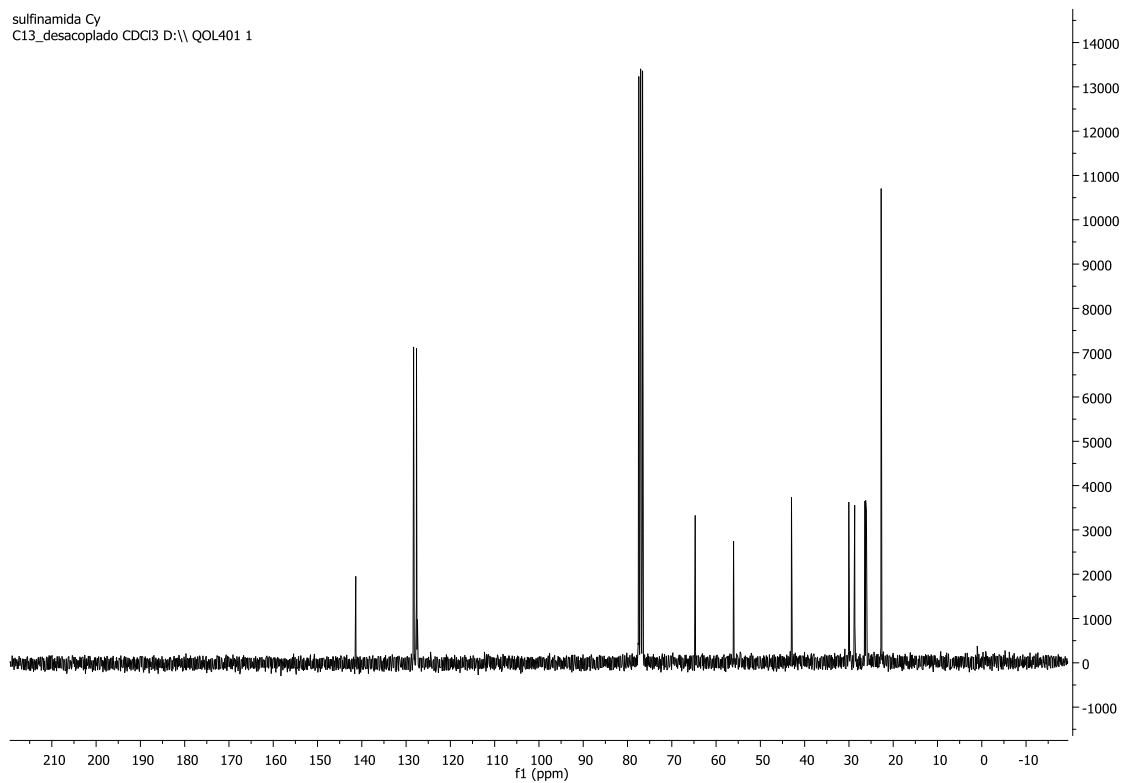
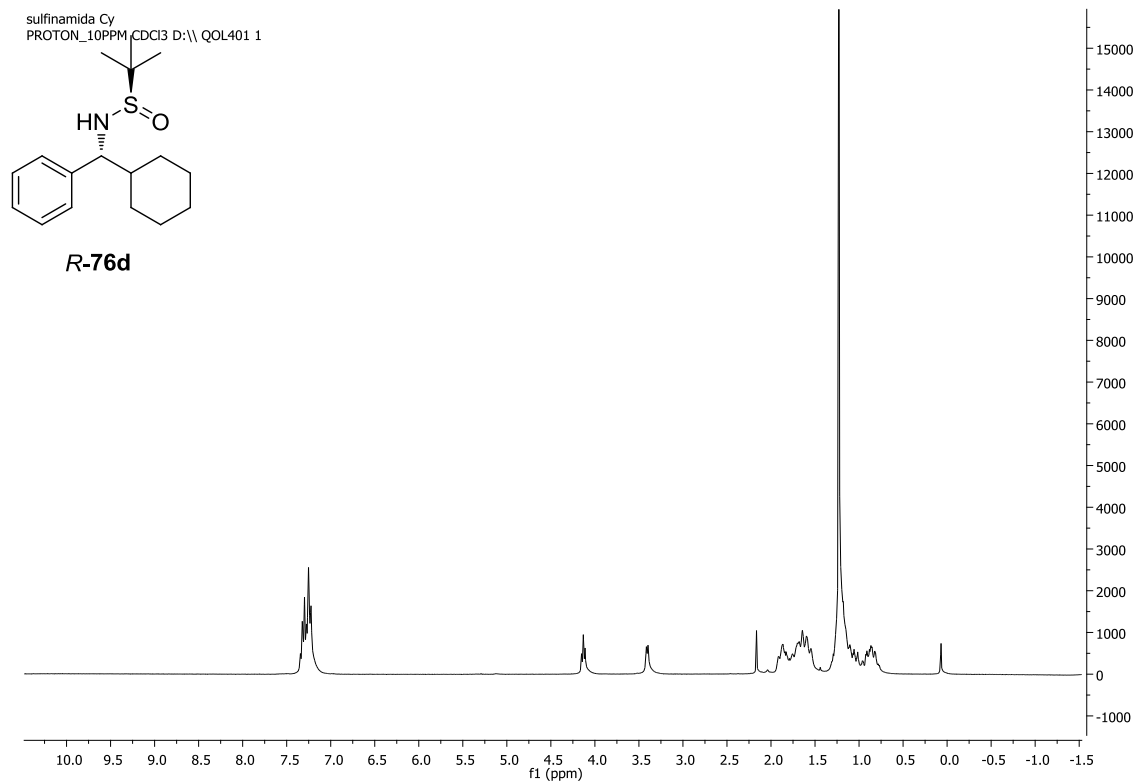


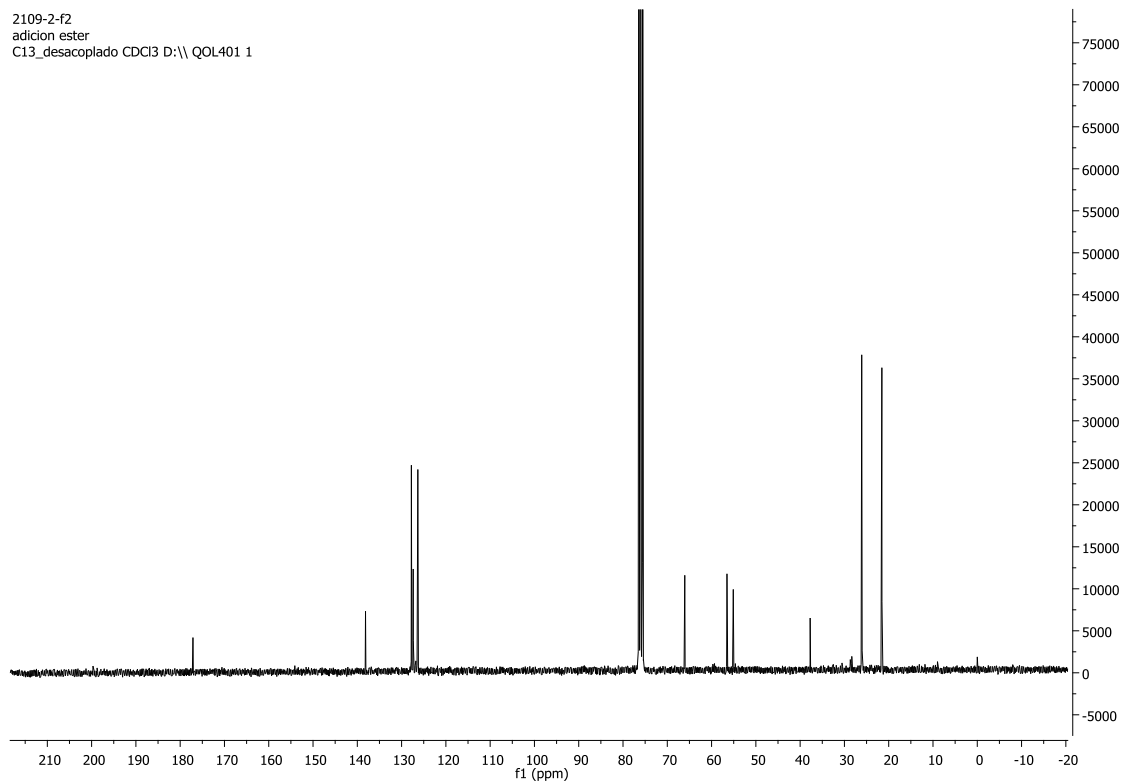
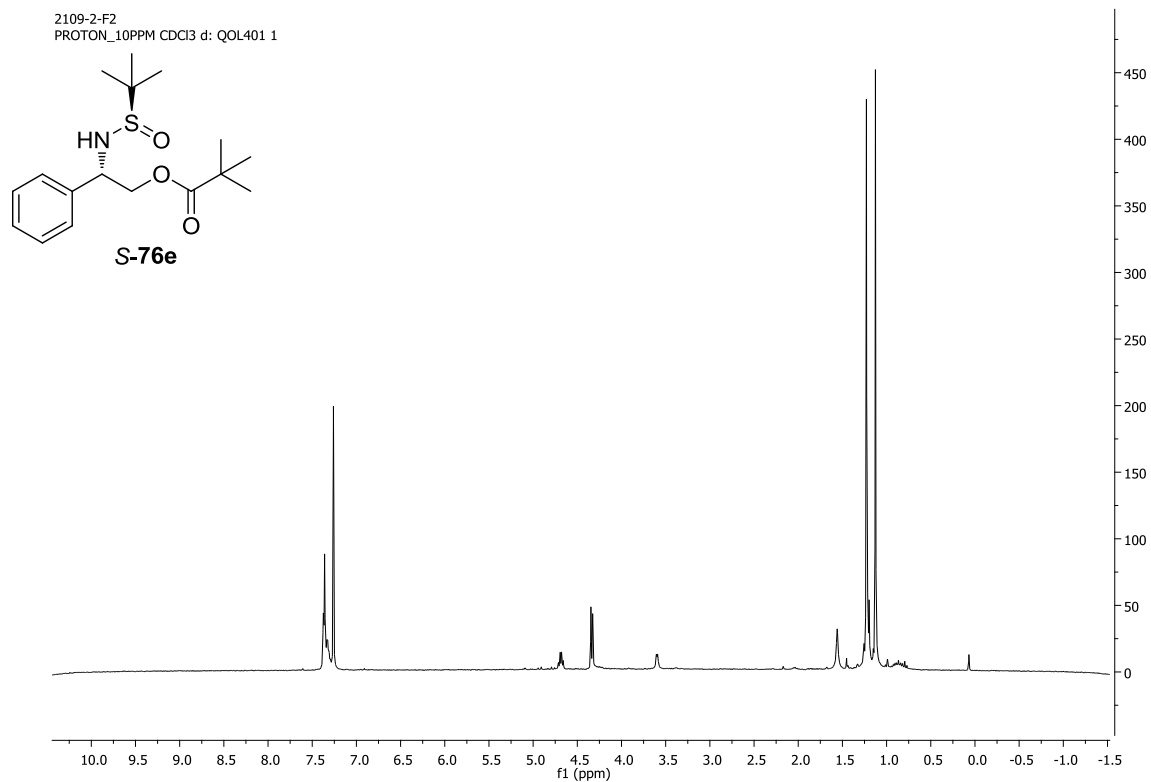
1206-3-F2 tBu
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



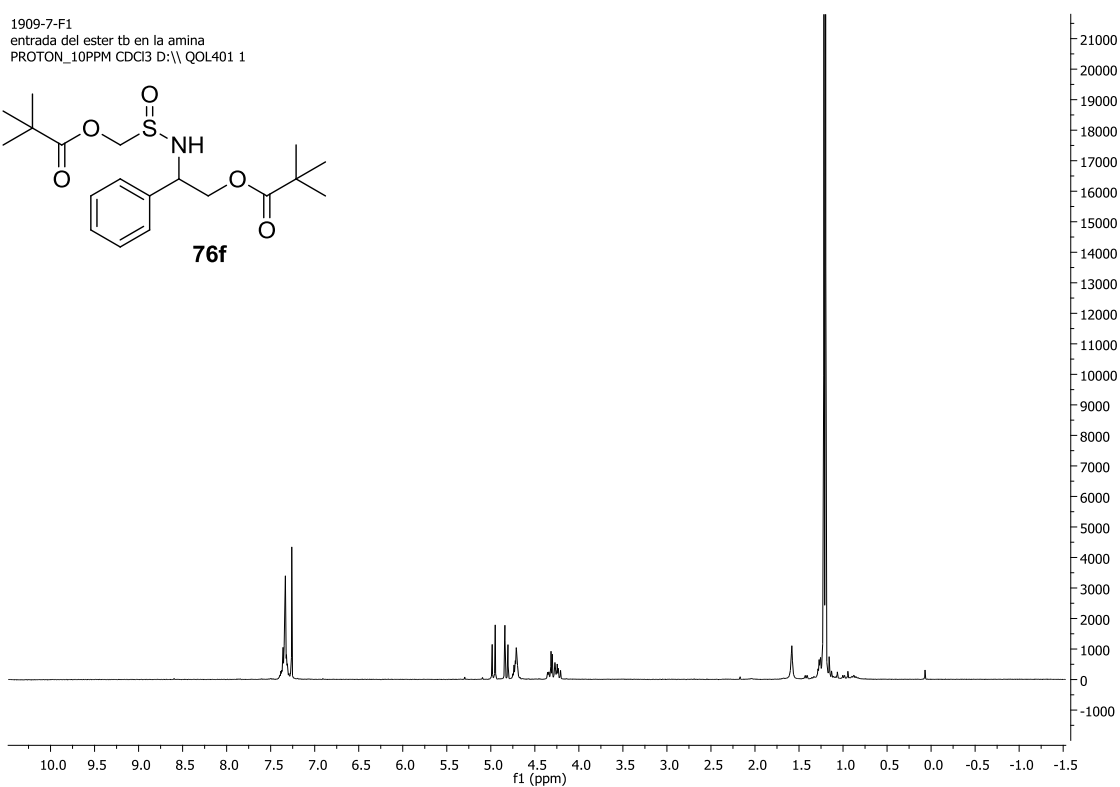
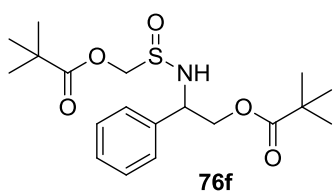
1206-5-F2 Et
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



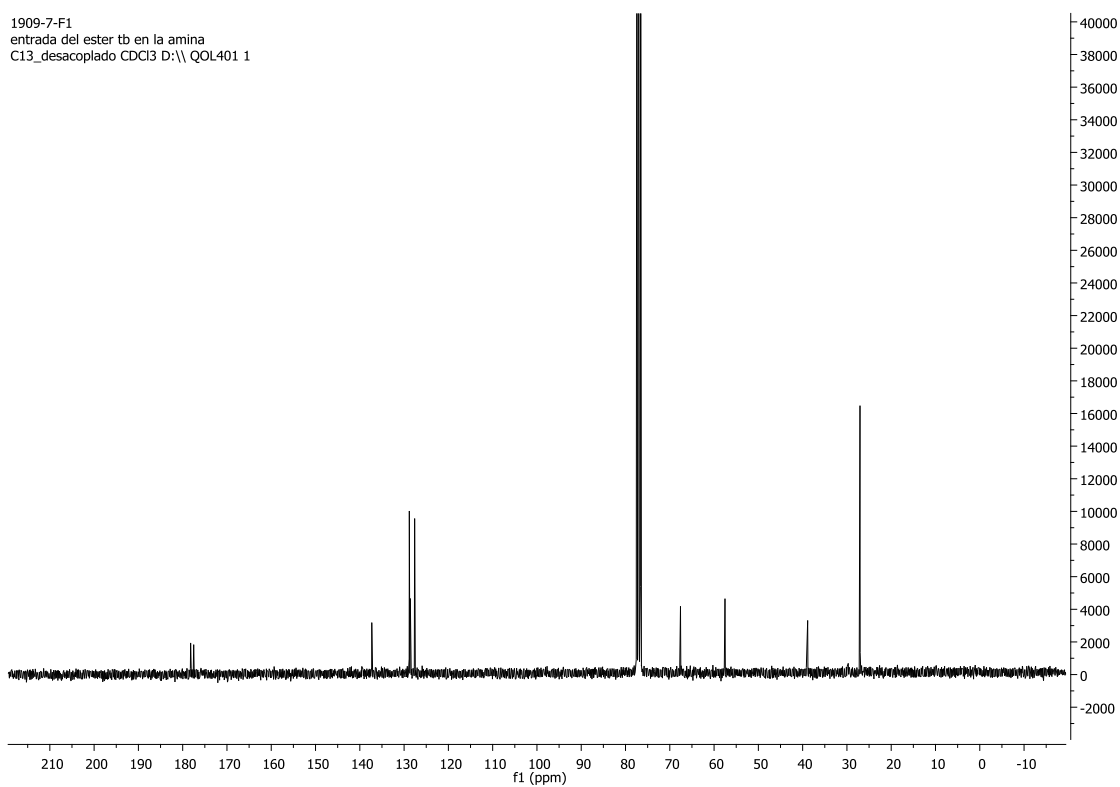




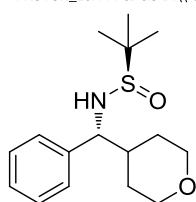
1909-7-F1
 entrada del ester tb en la amina
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



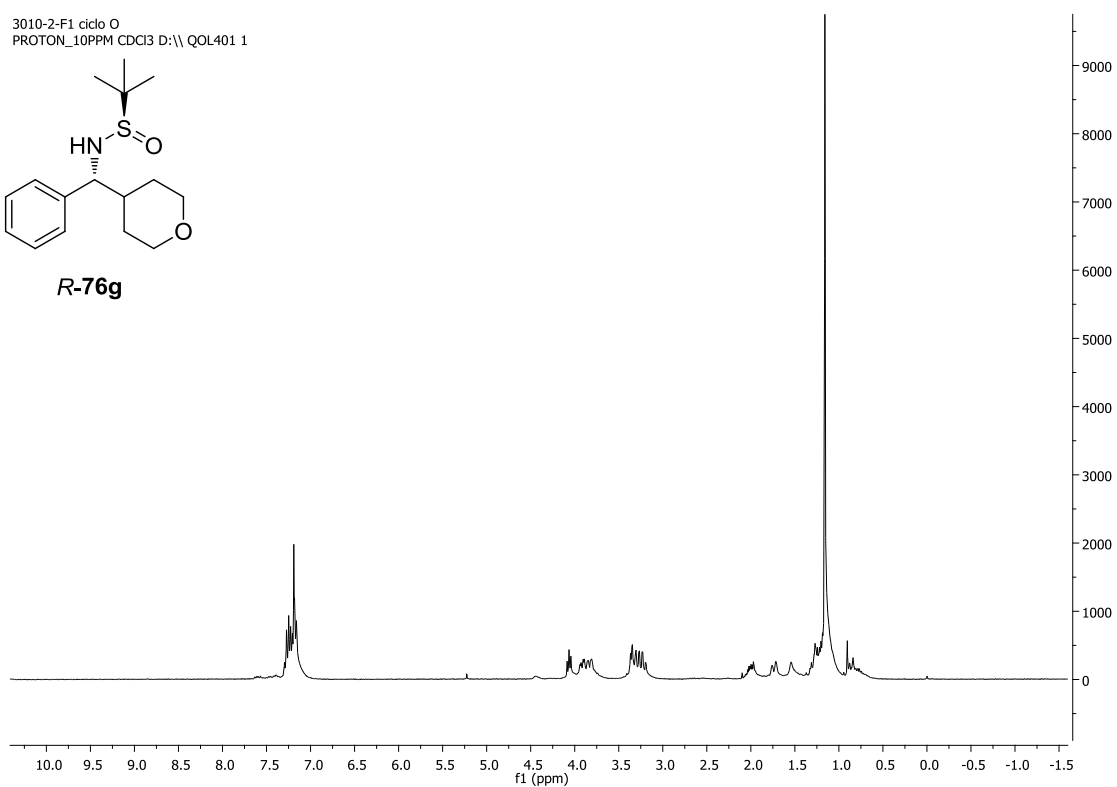
1909-7-F1
 entrada del ester tb en la amina
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



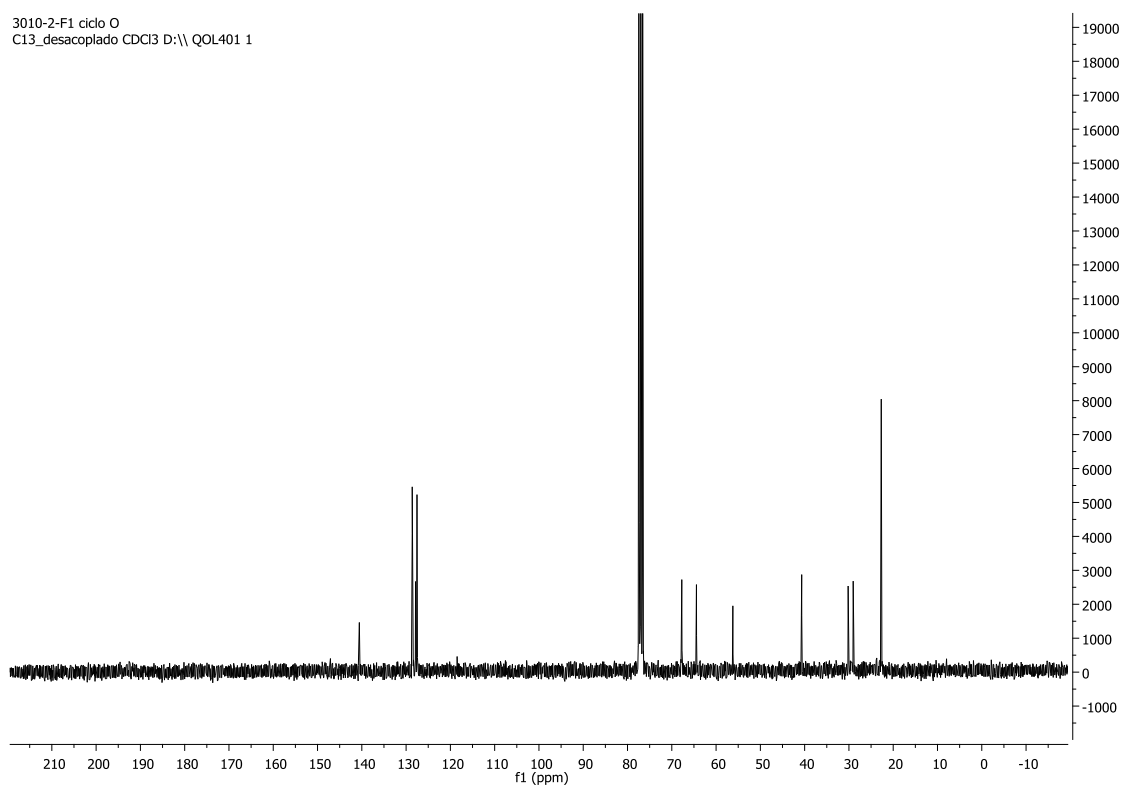
3010-2-F1 ciclo O
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1

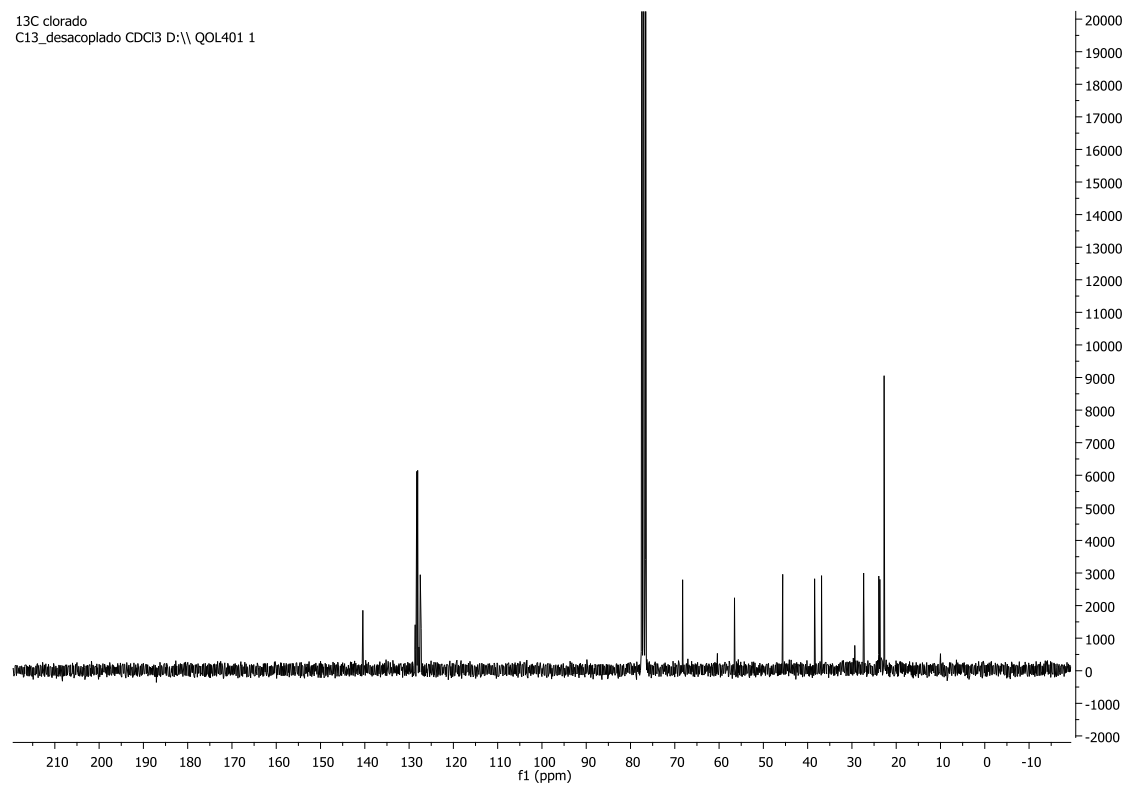
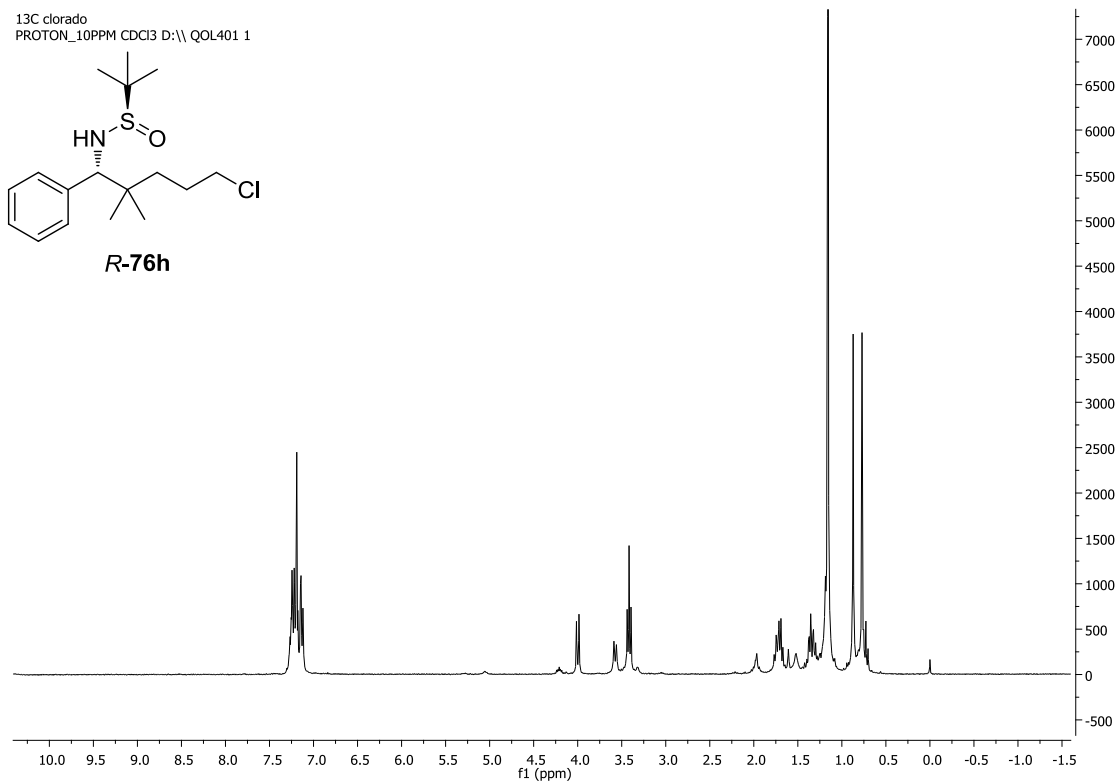


R-76g

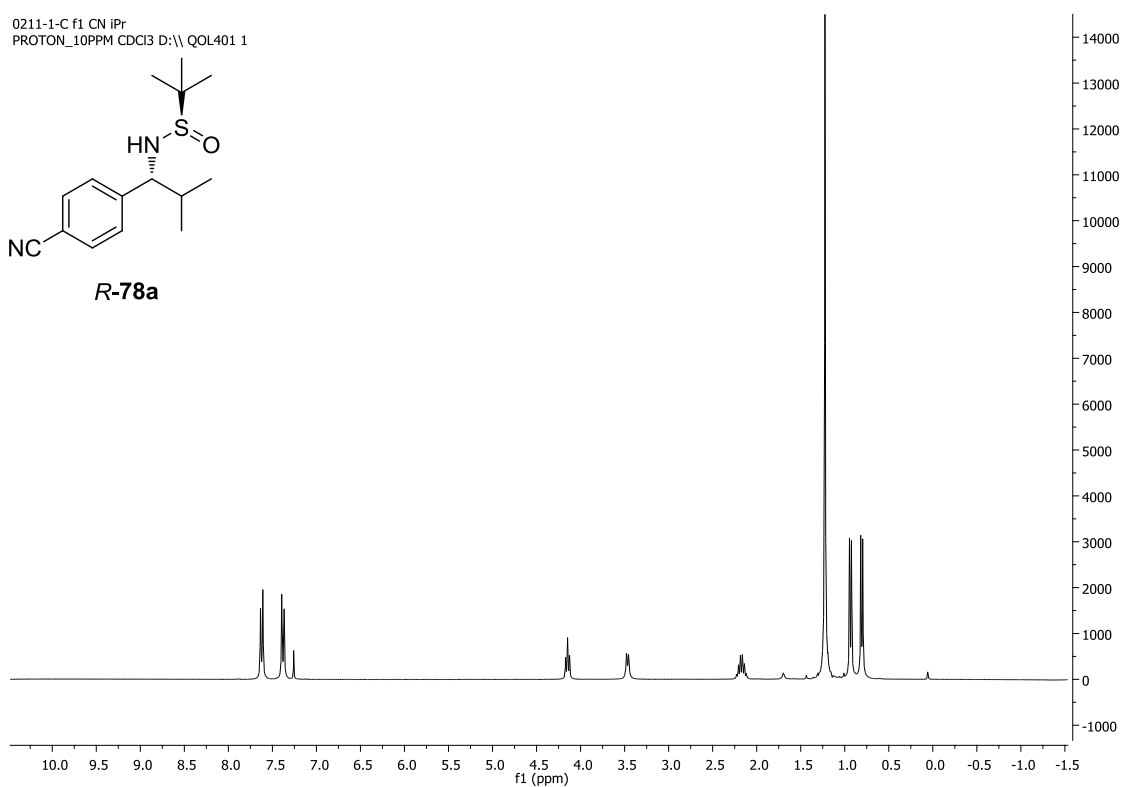
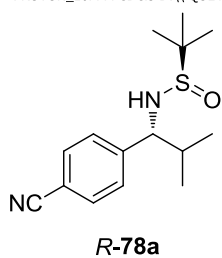


3010-2-F1 ciclo O
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

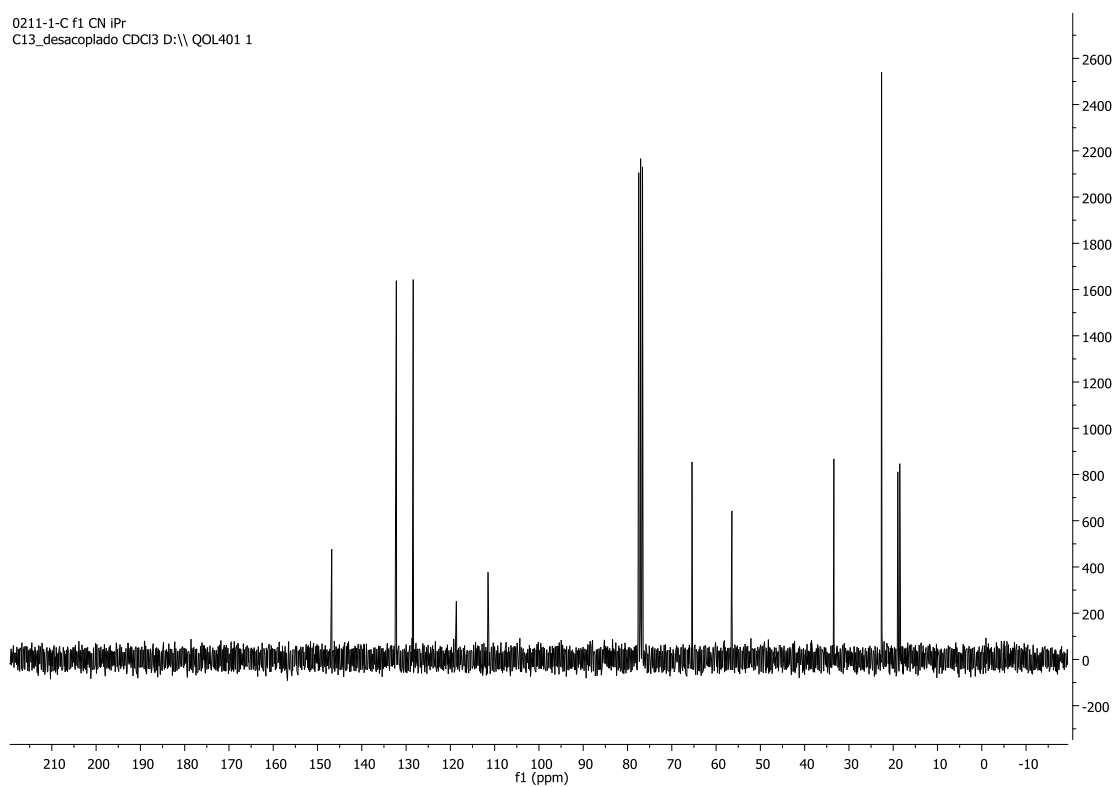




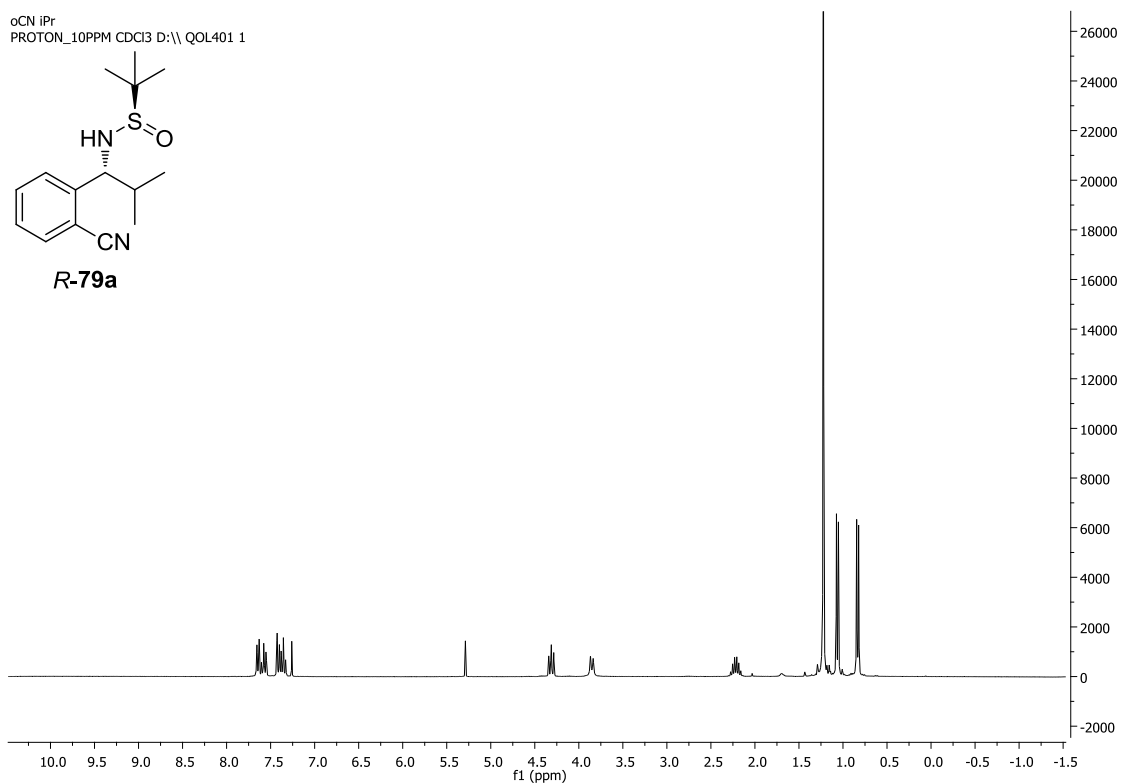
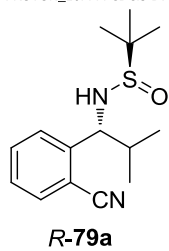
0211-1-C f1 CN iPr
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



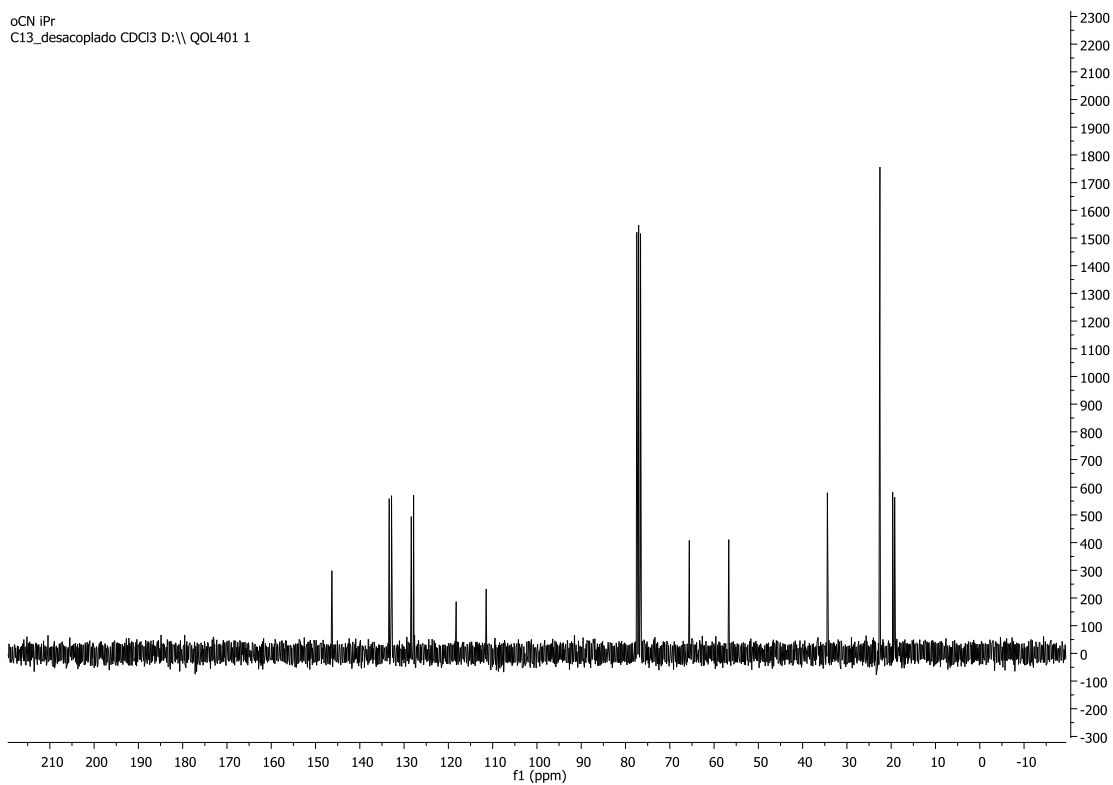
0211-1-C f1 CN iPr
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



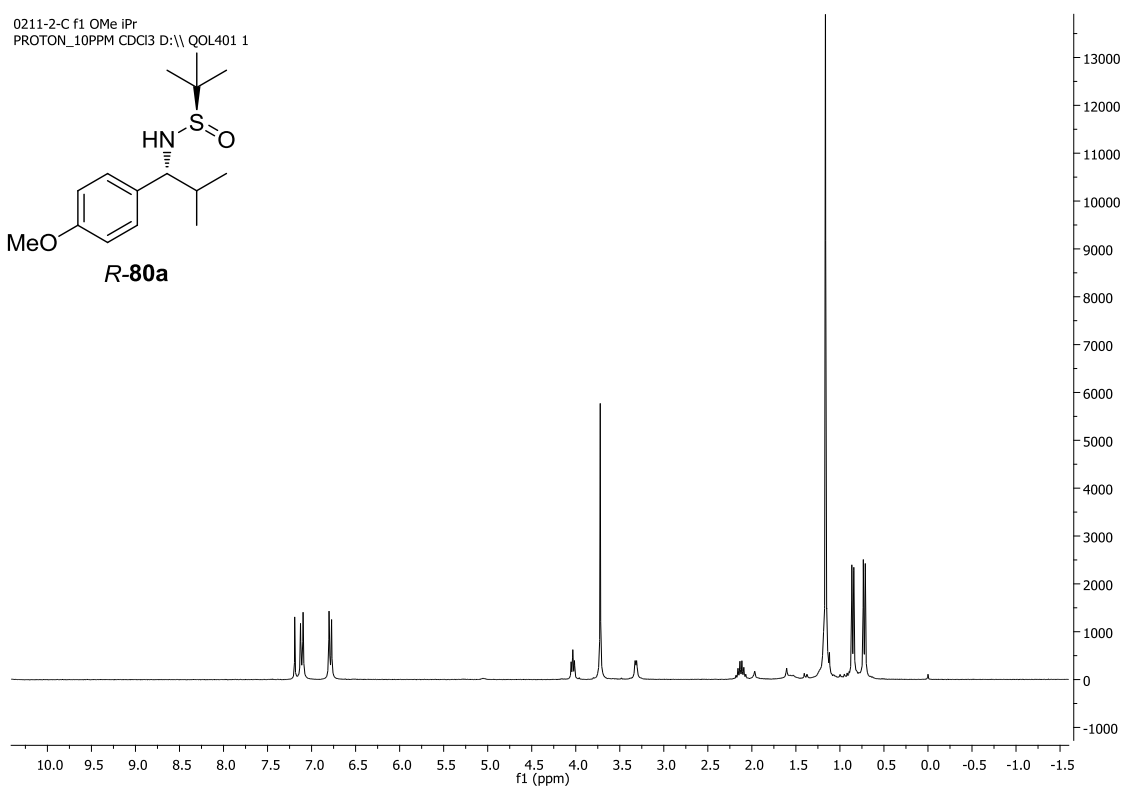
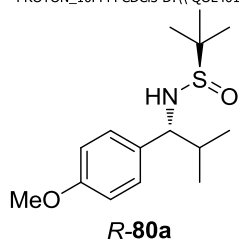
oCN iPr
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



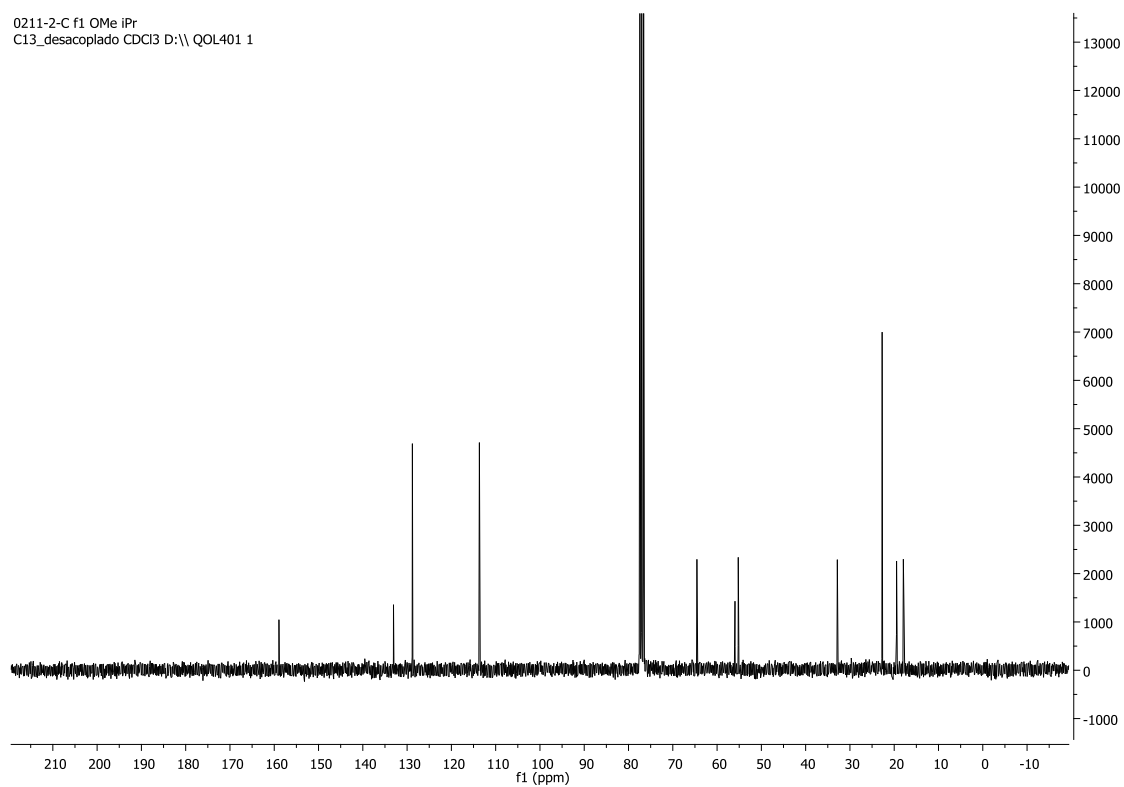
oCN iPr
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

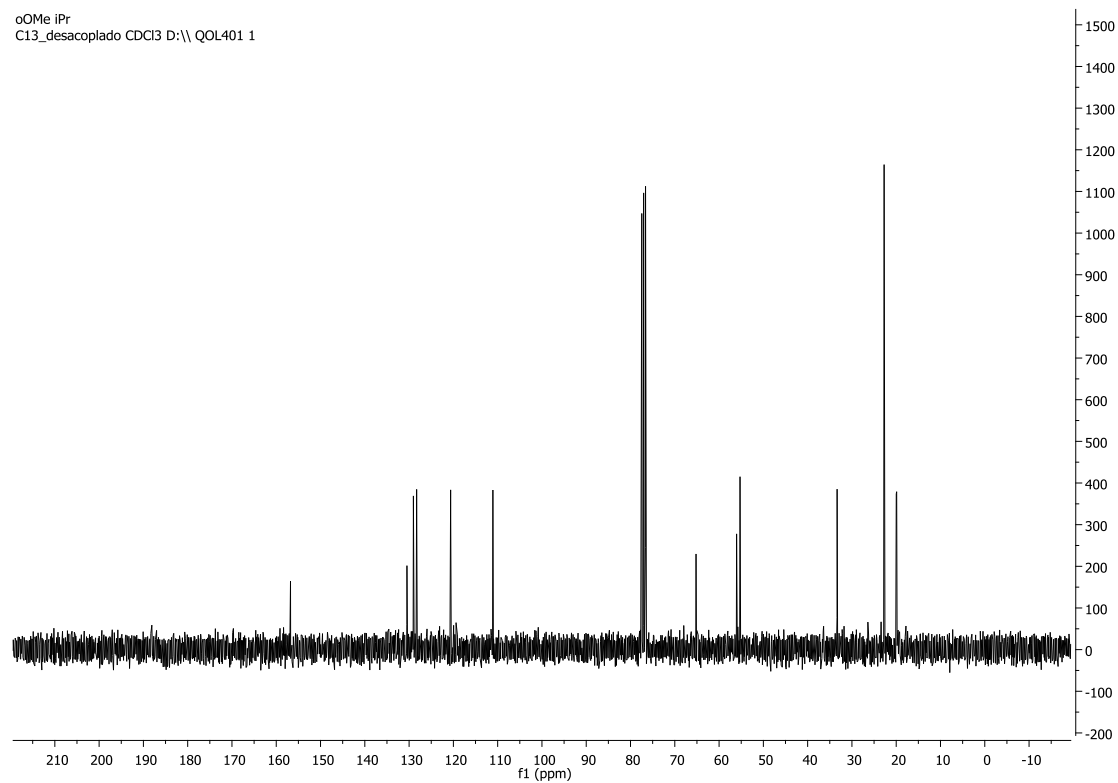
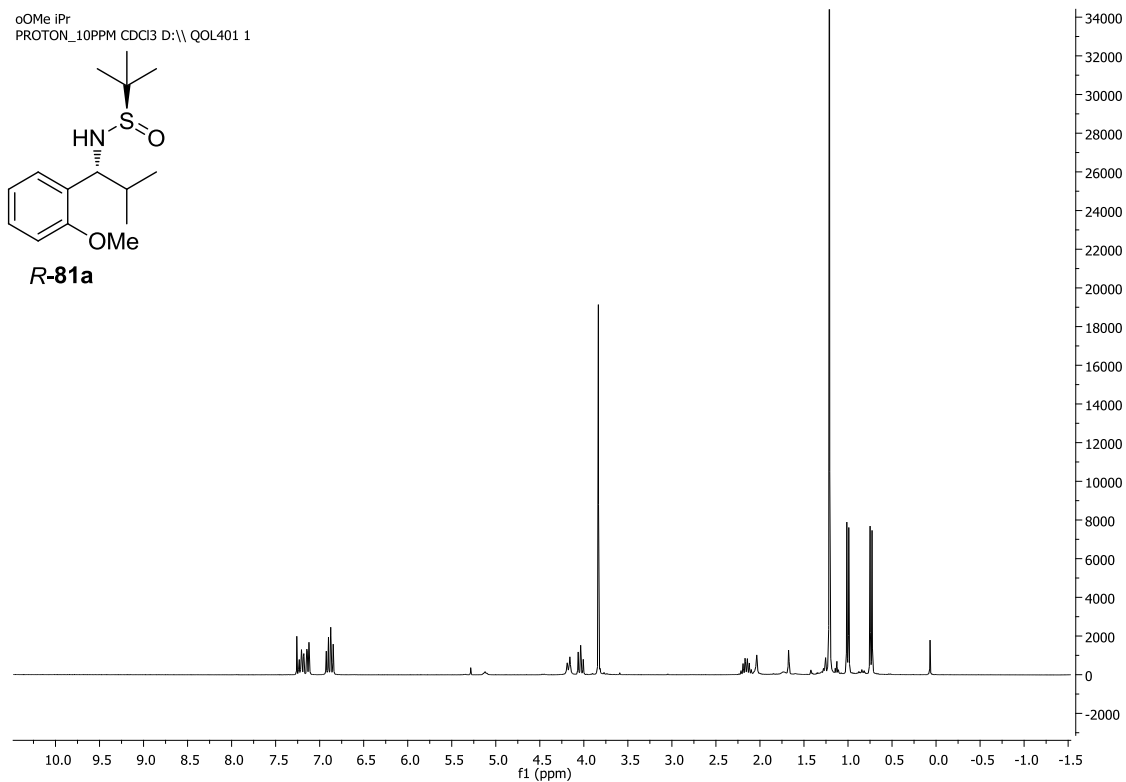


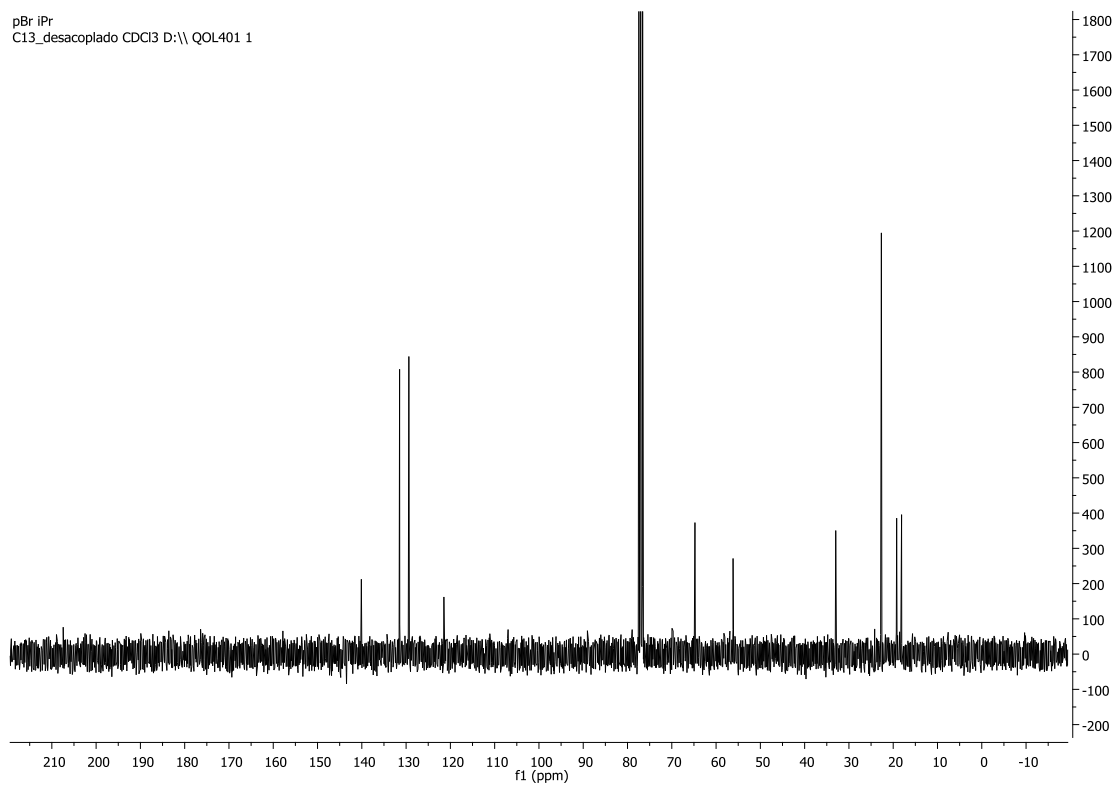
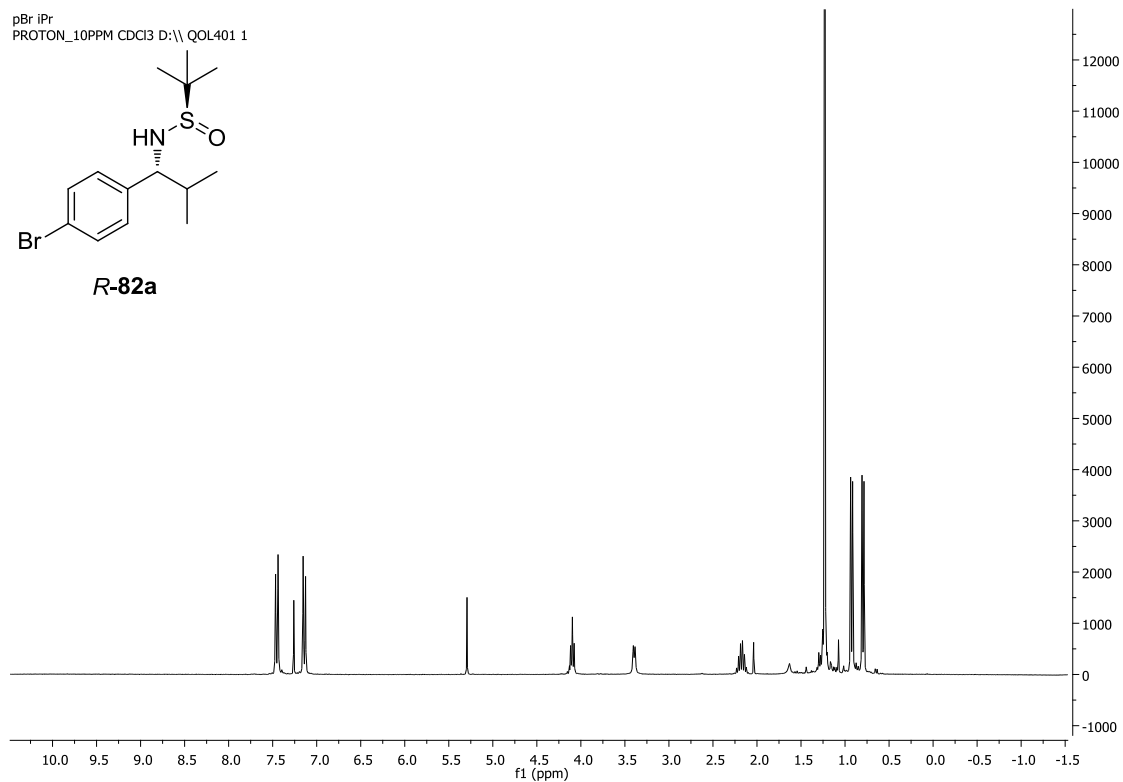
0211-2-C f1 OMe iPr
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1

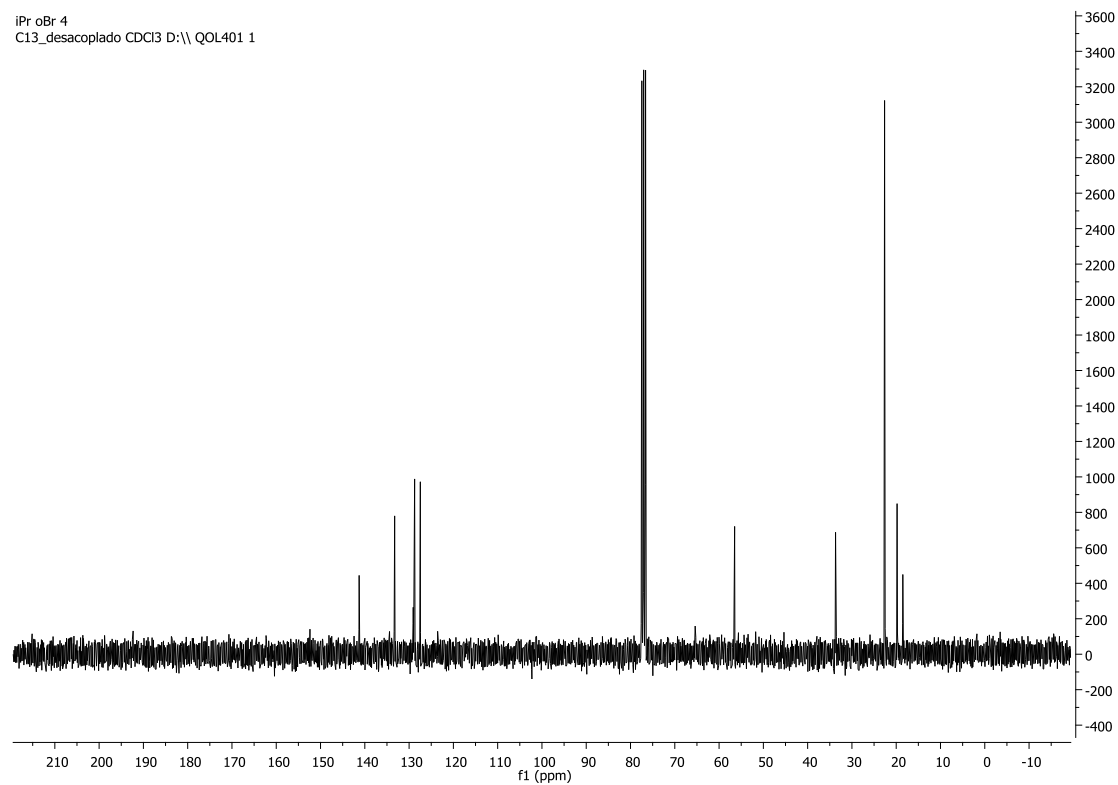
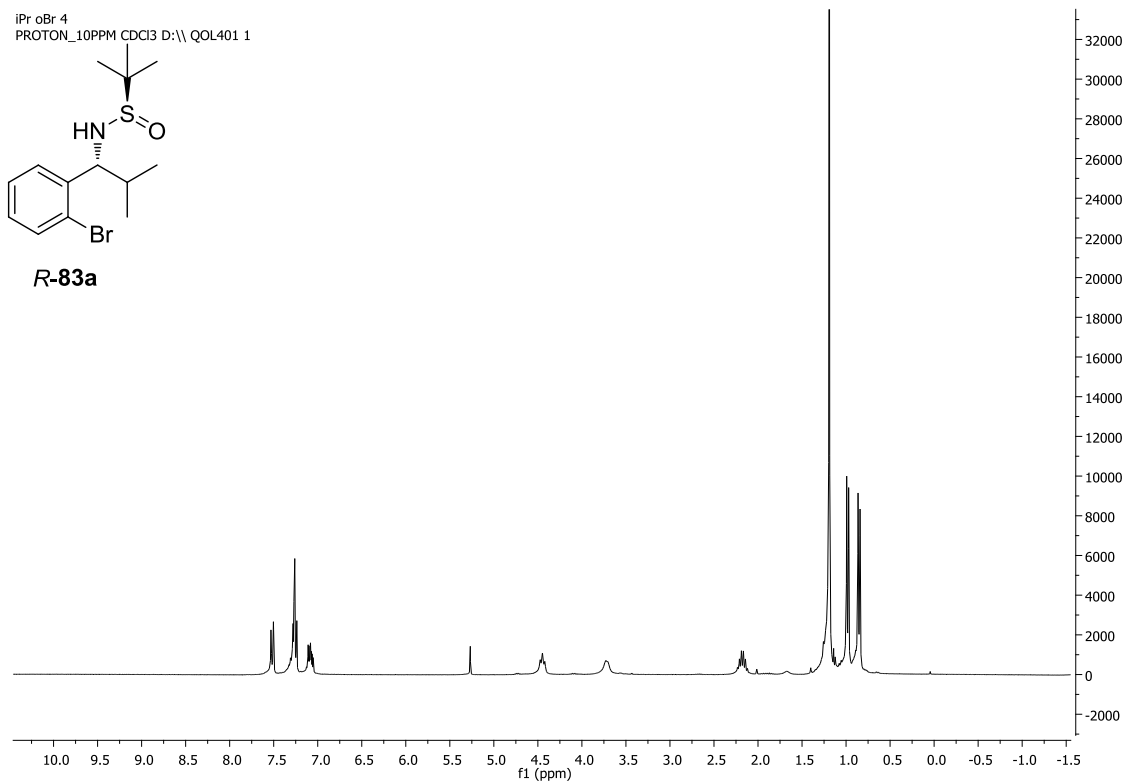


0211-2-C f1 OMe iPr
 C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1

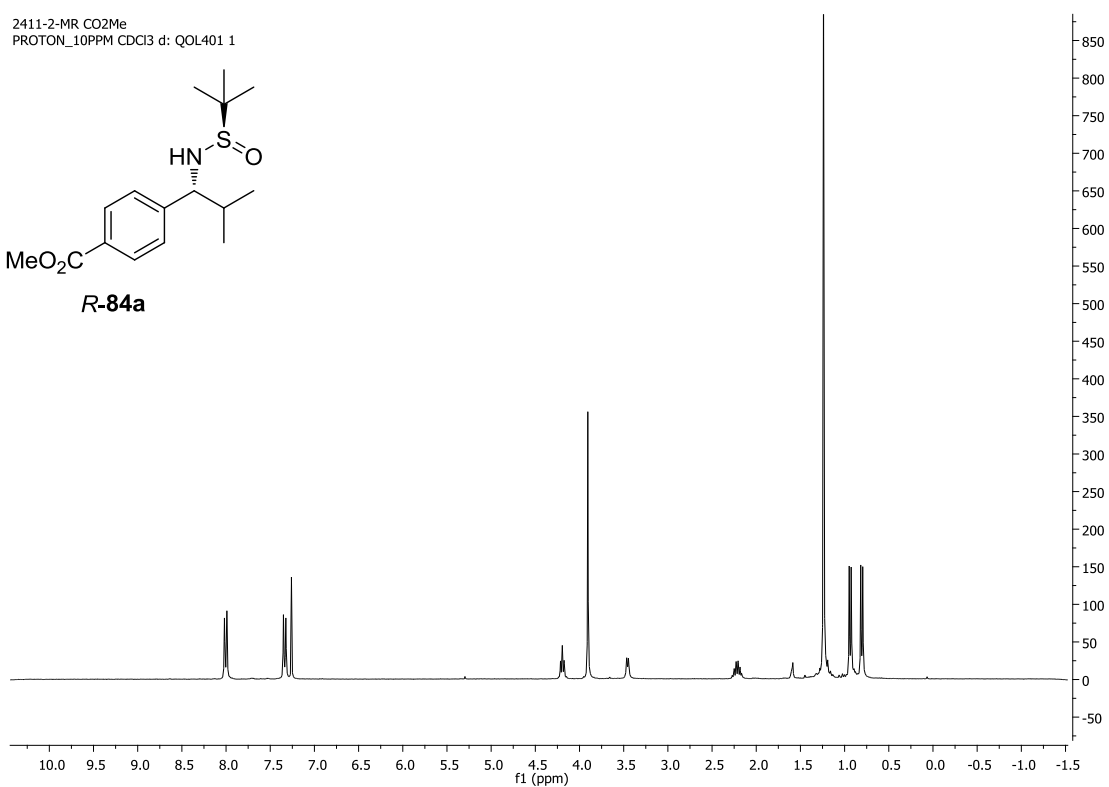
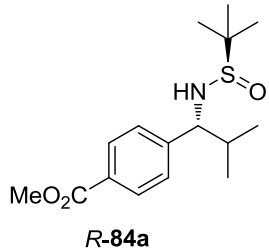




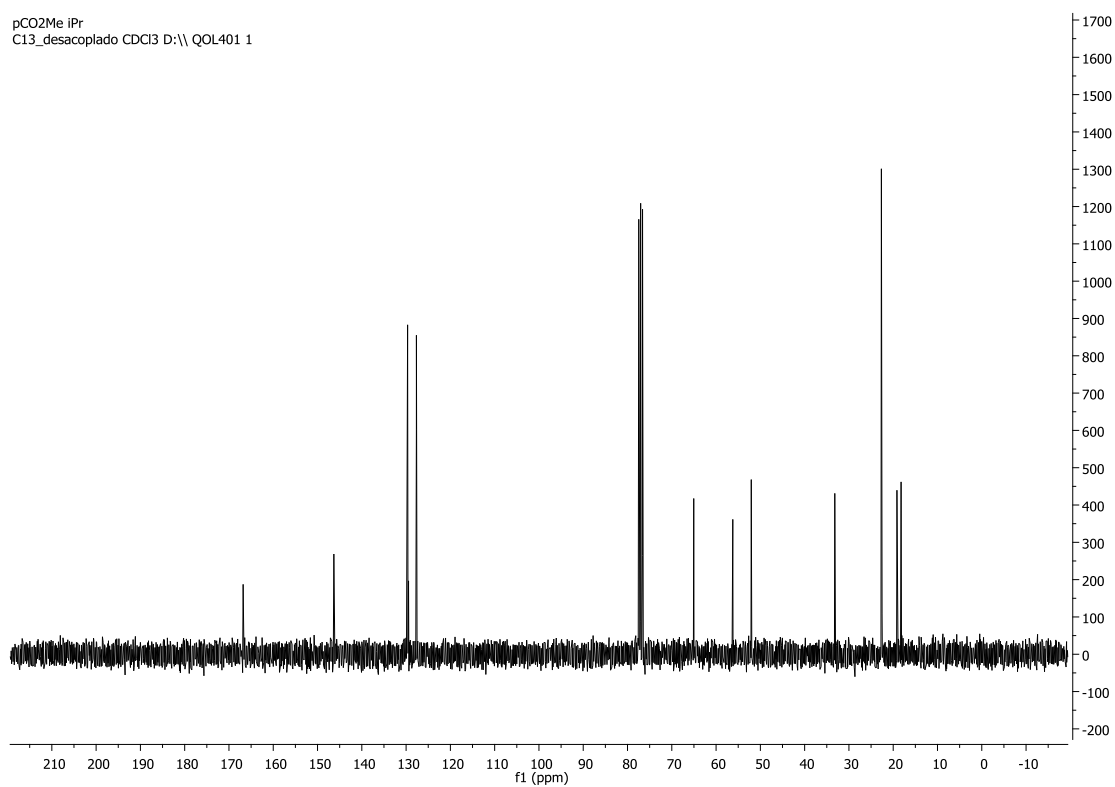




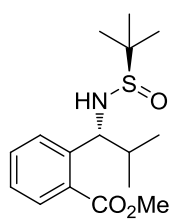
2411-2-MR CO2Me
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



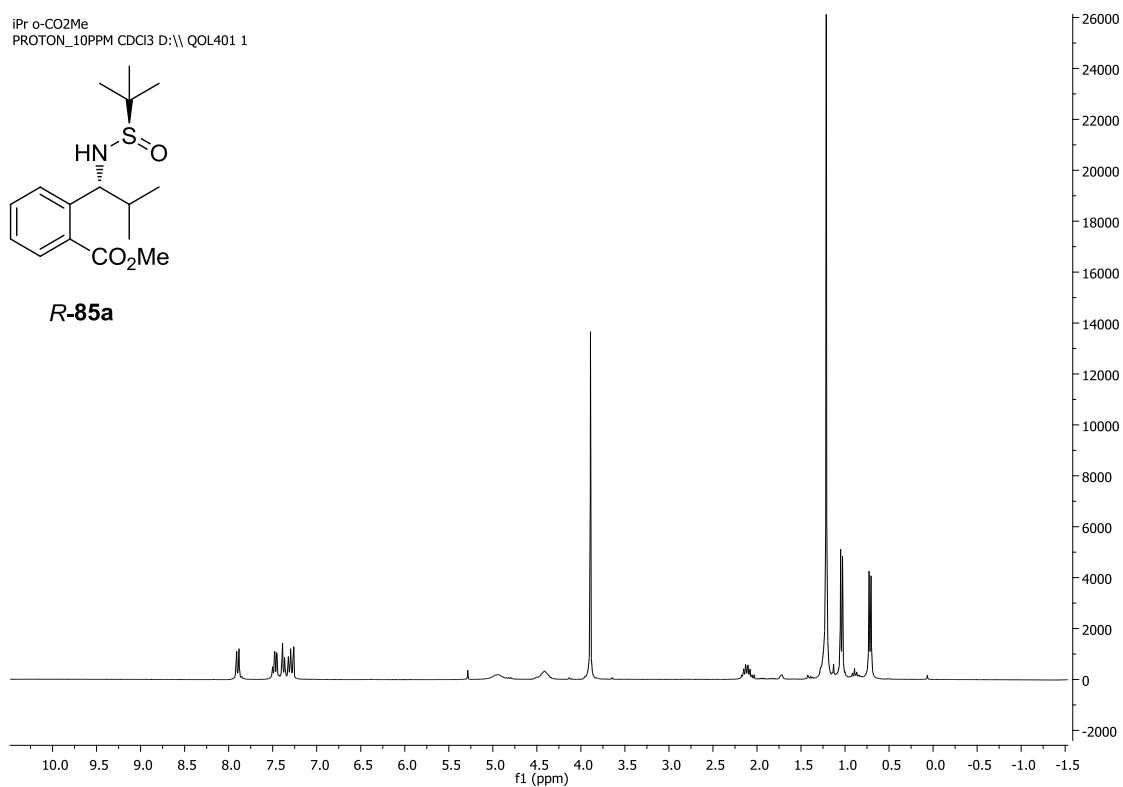
pCO2Me iPr
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



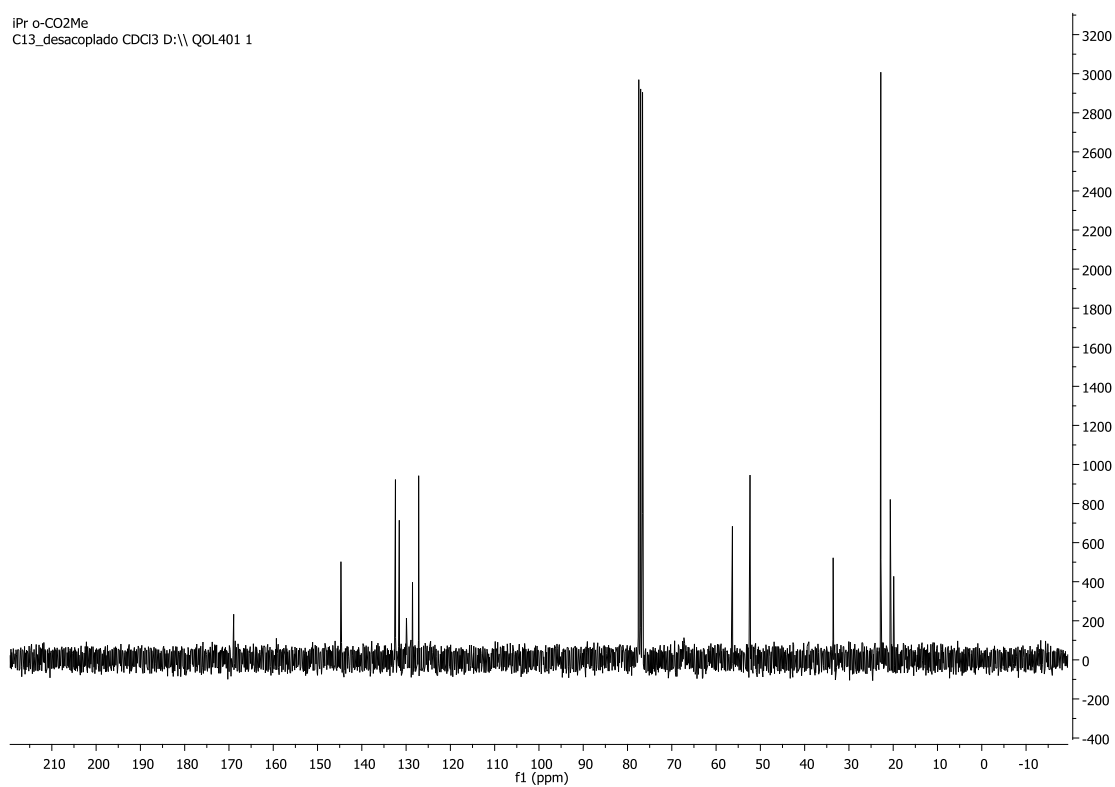
iPr o-CO₂Me
PROTON_10PPM CDCl₃ D:\\ QOL401 1



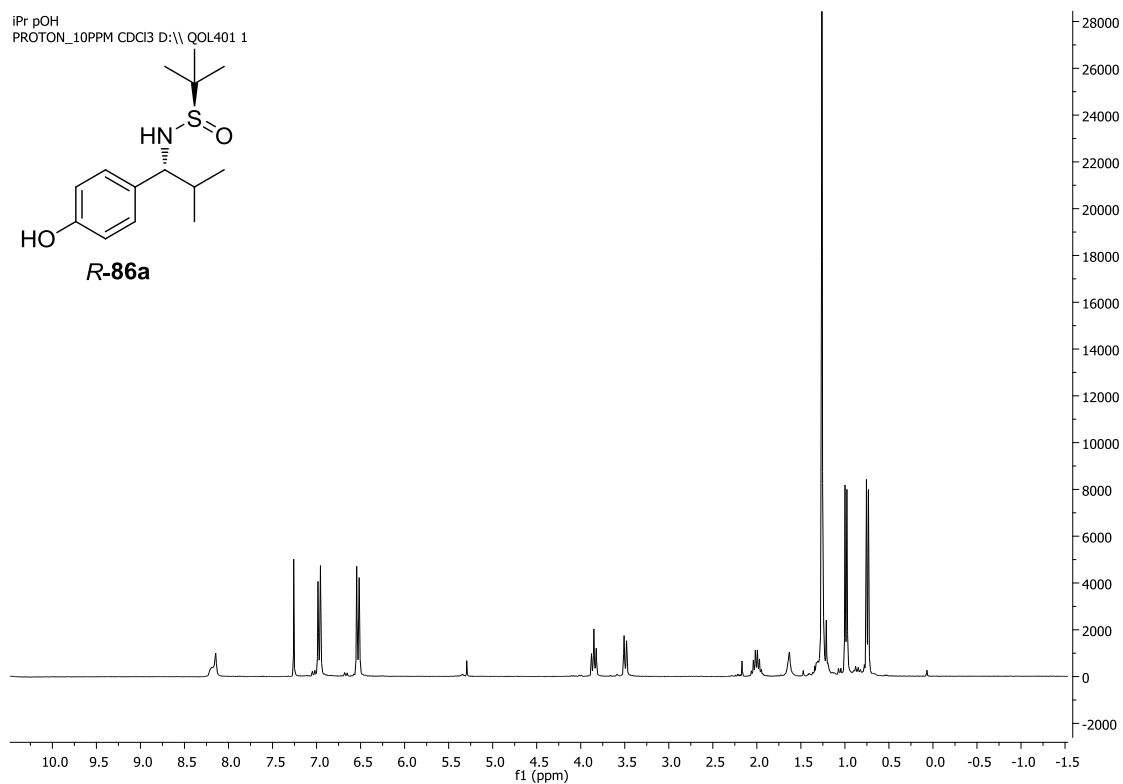
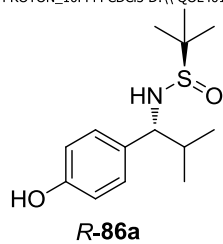
R-85a



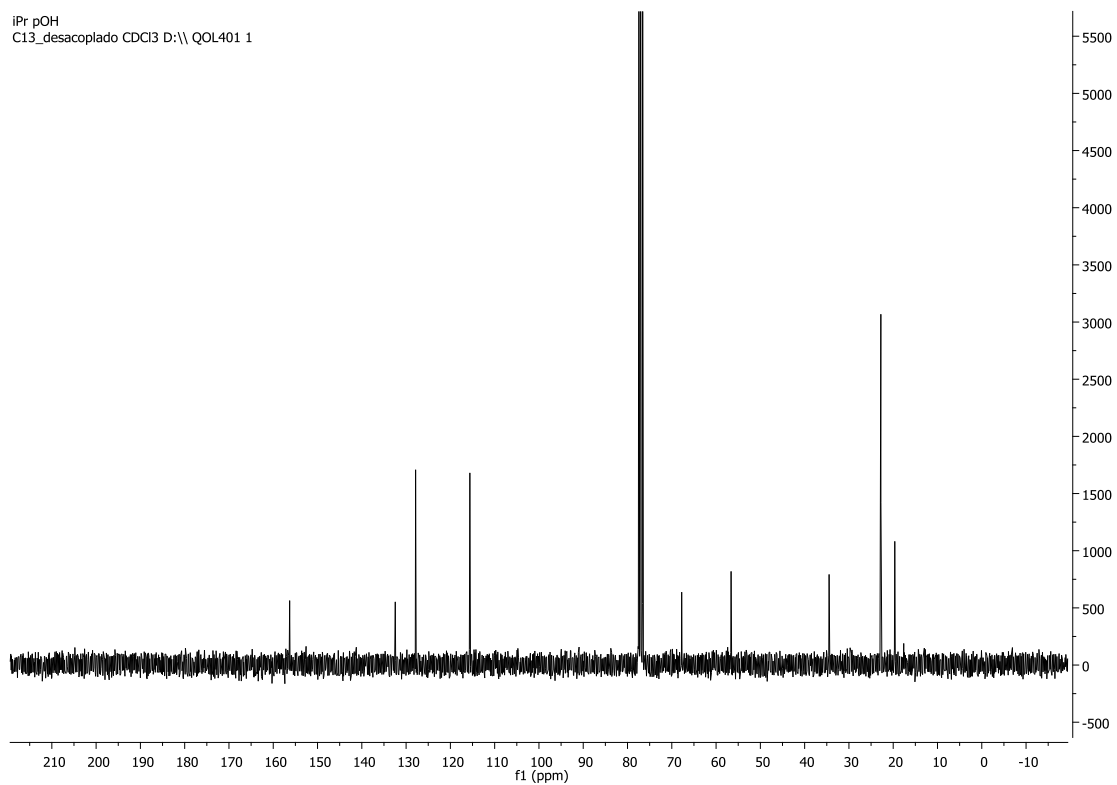
iPr o-CO₂Me
C13_desacoplado CDCl₃ D:\\ QOL401 1

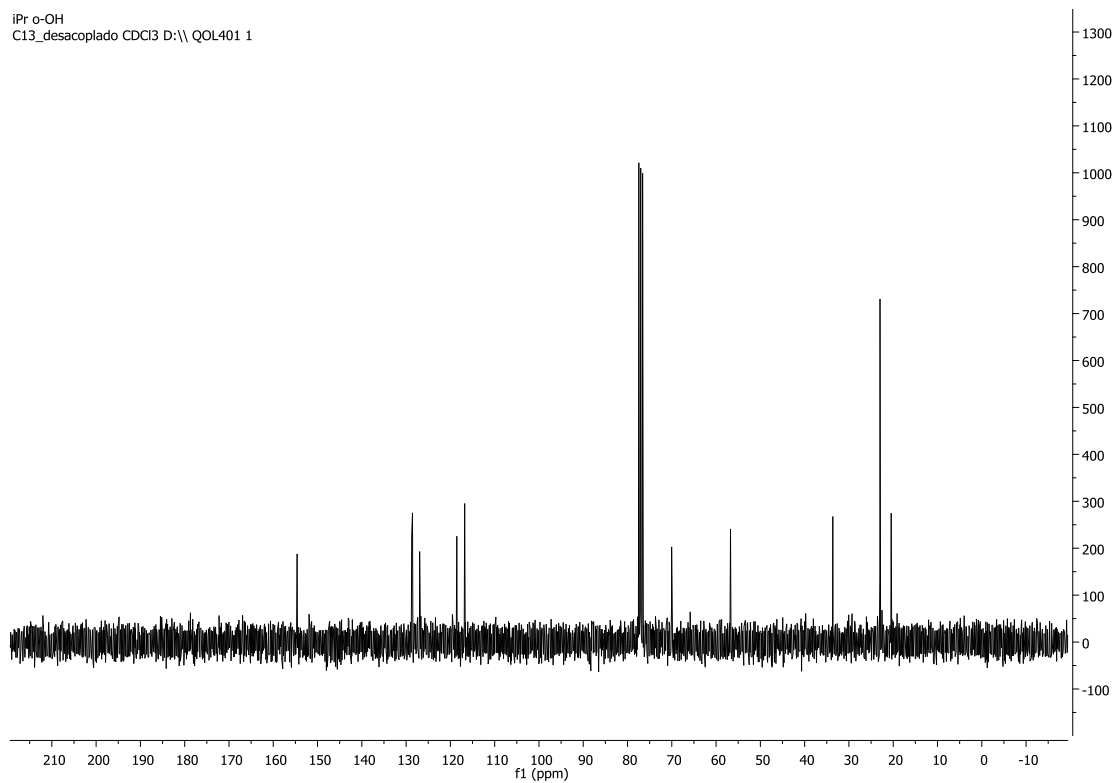
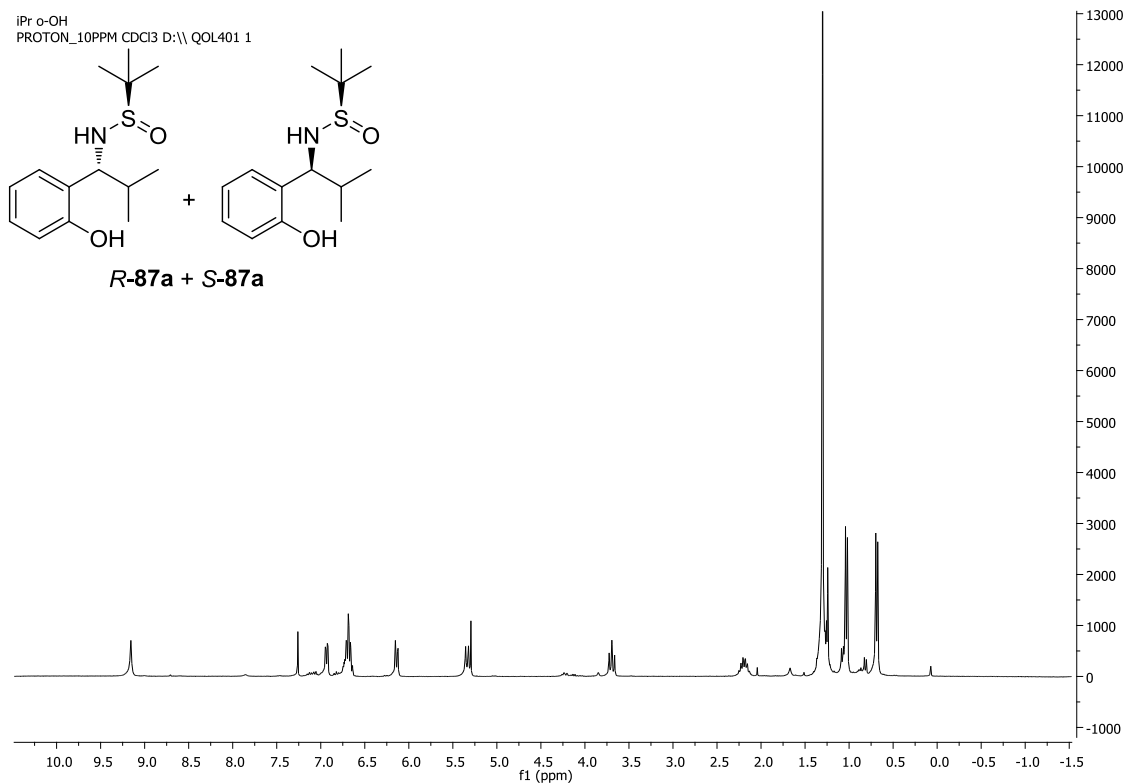


iPr pOH
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1

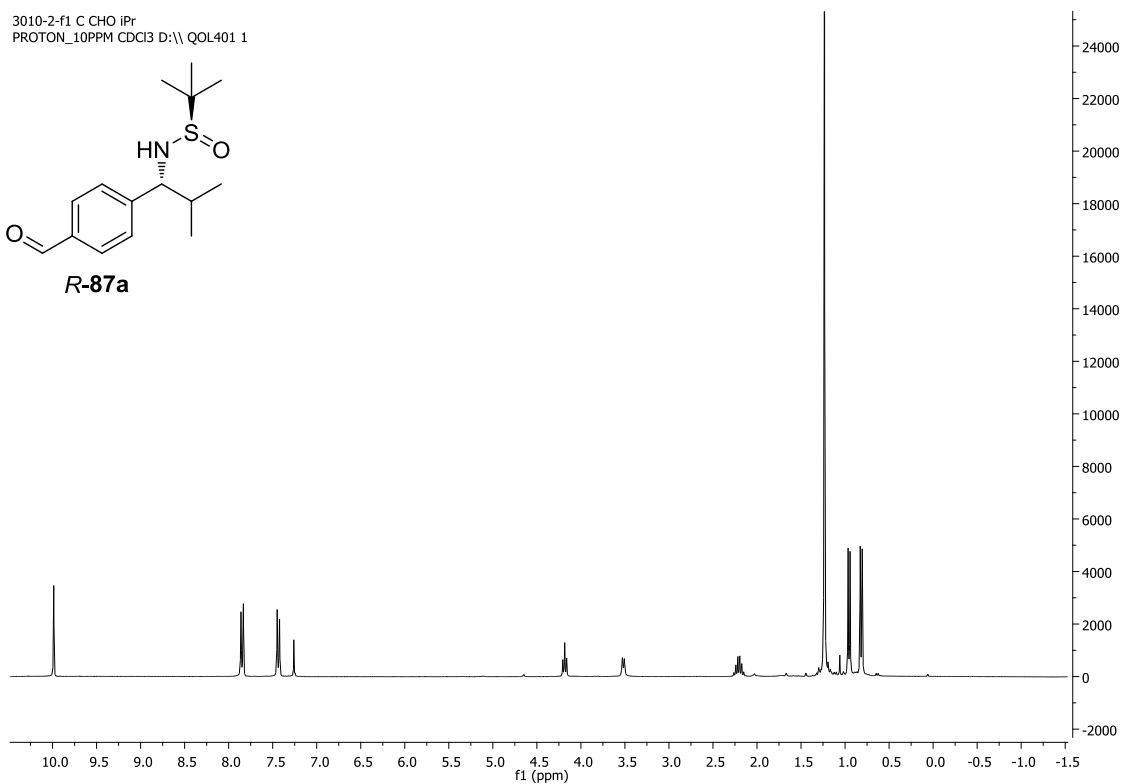
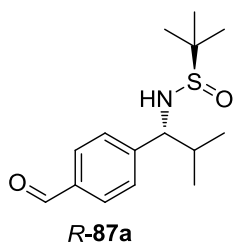


iPr pOH
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1

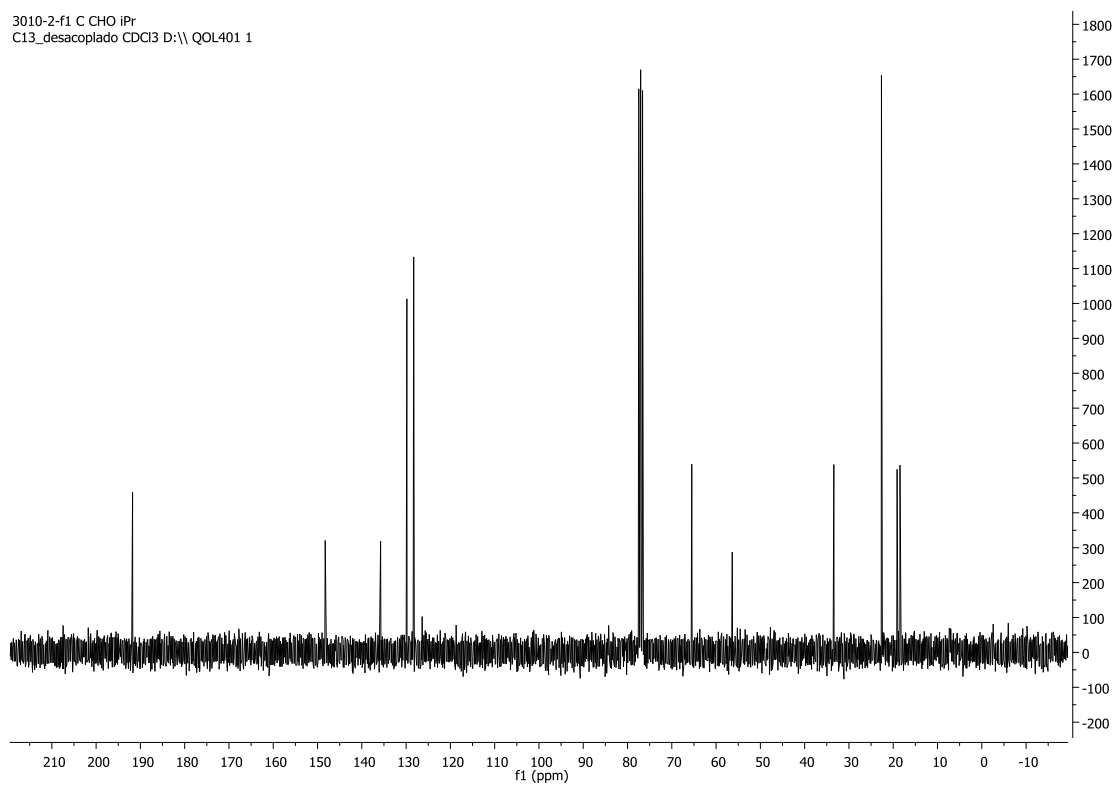




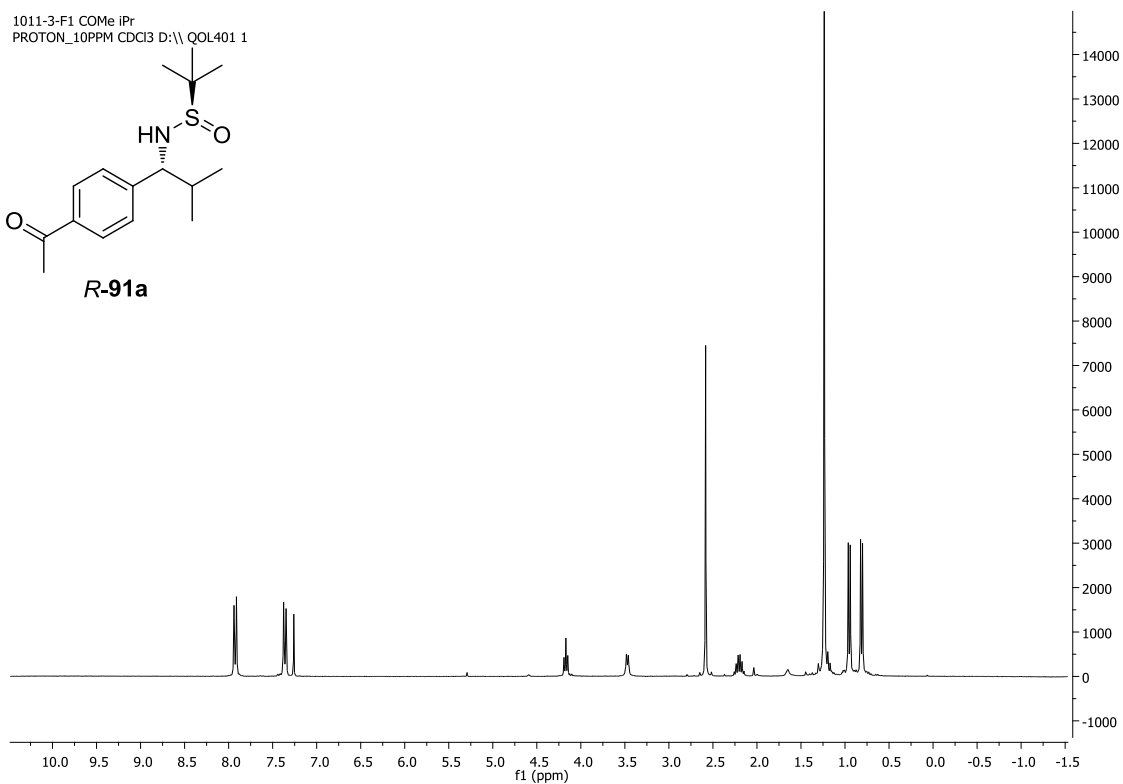
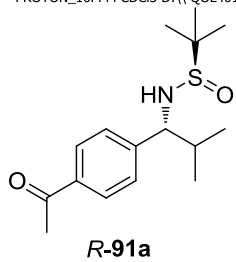
3010-2-f1 C CHO iPr
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



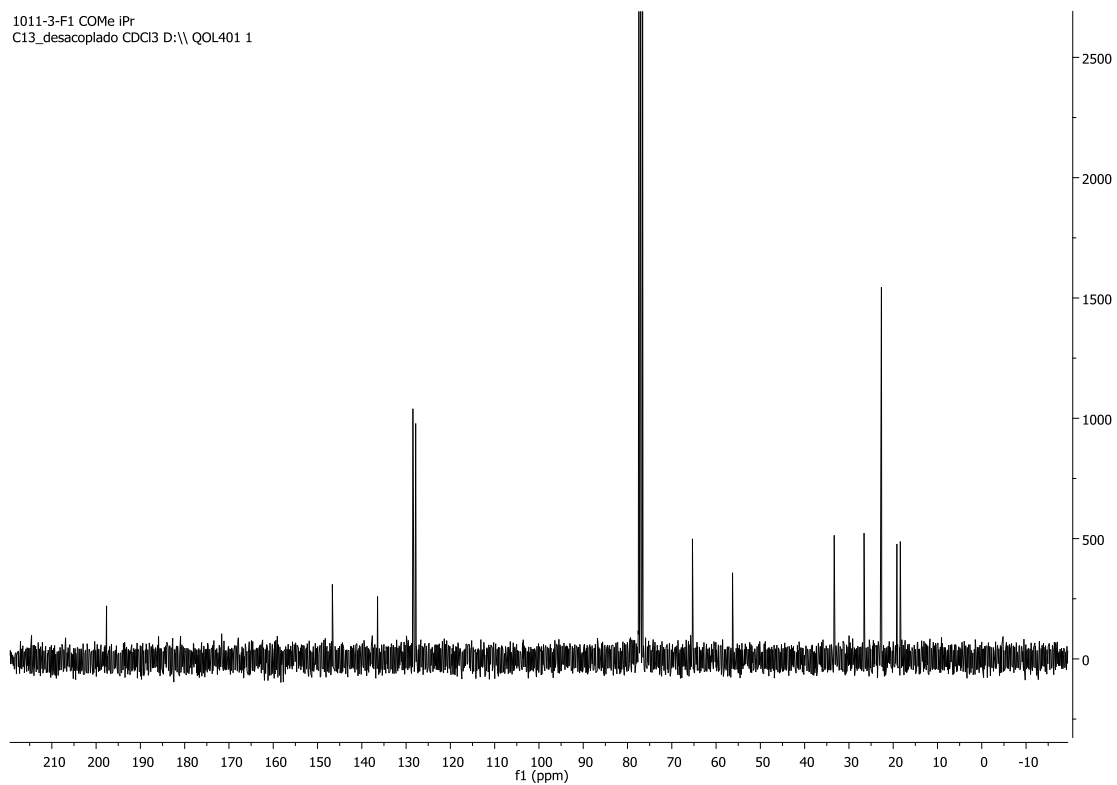
3010-2-f1 C CHO iPr
 C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



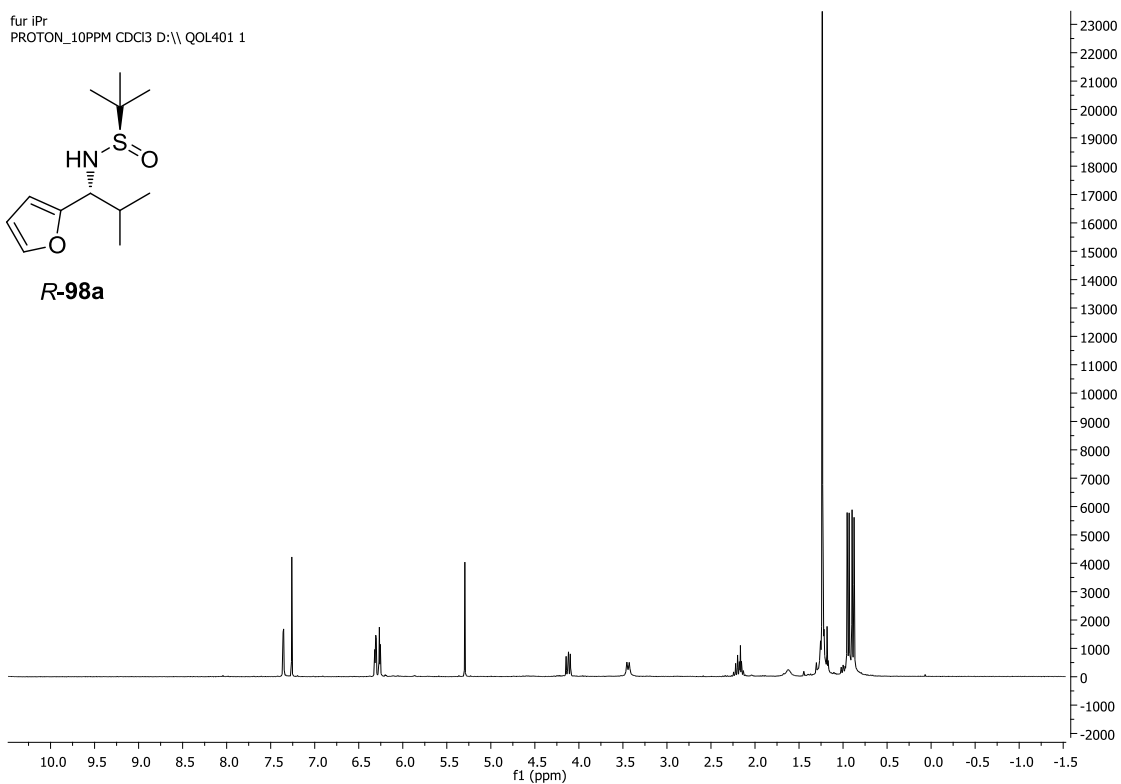
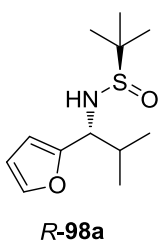
1011-3-F1 COMe iPr
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



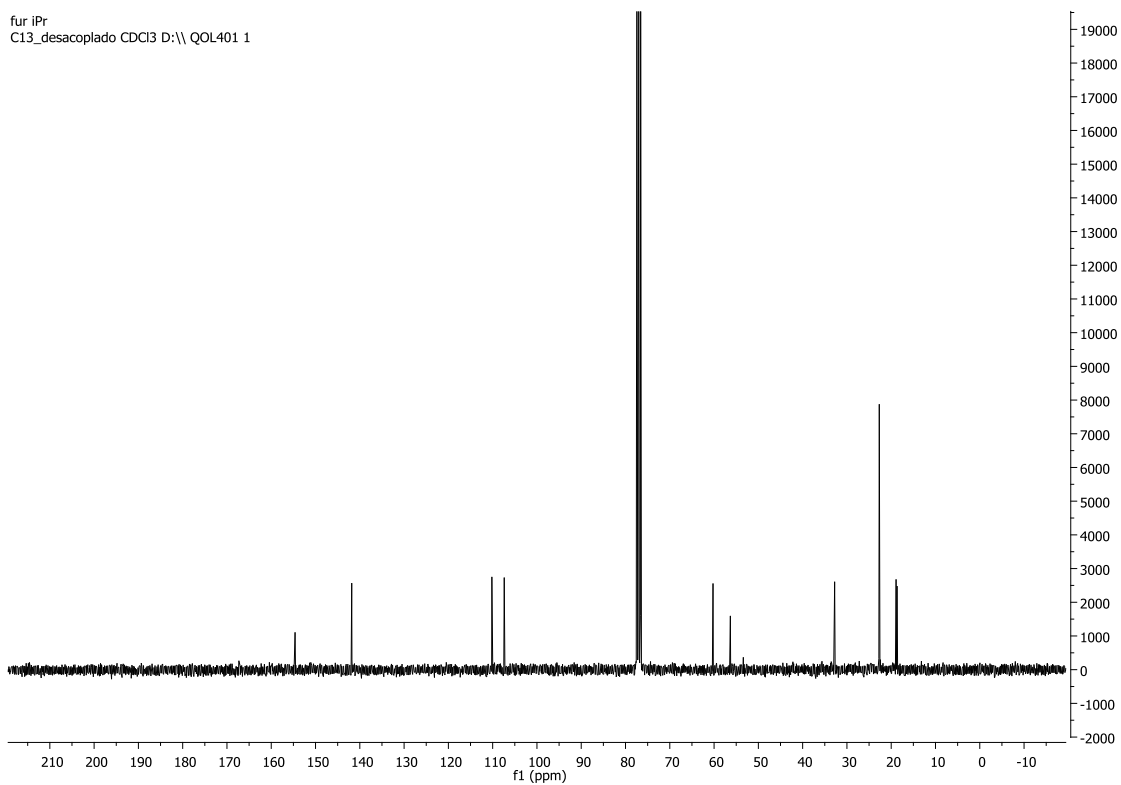
1011-3-F1 COMe iPr
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1

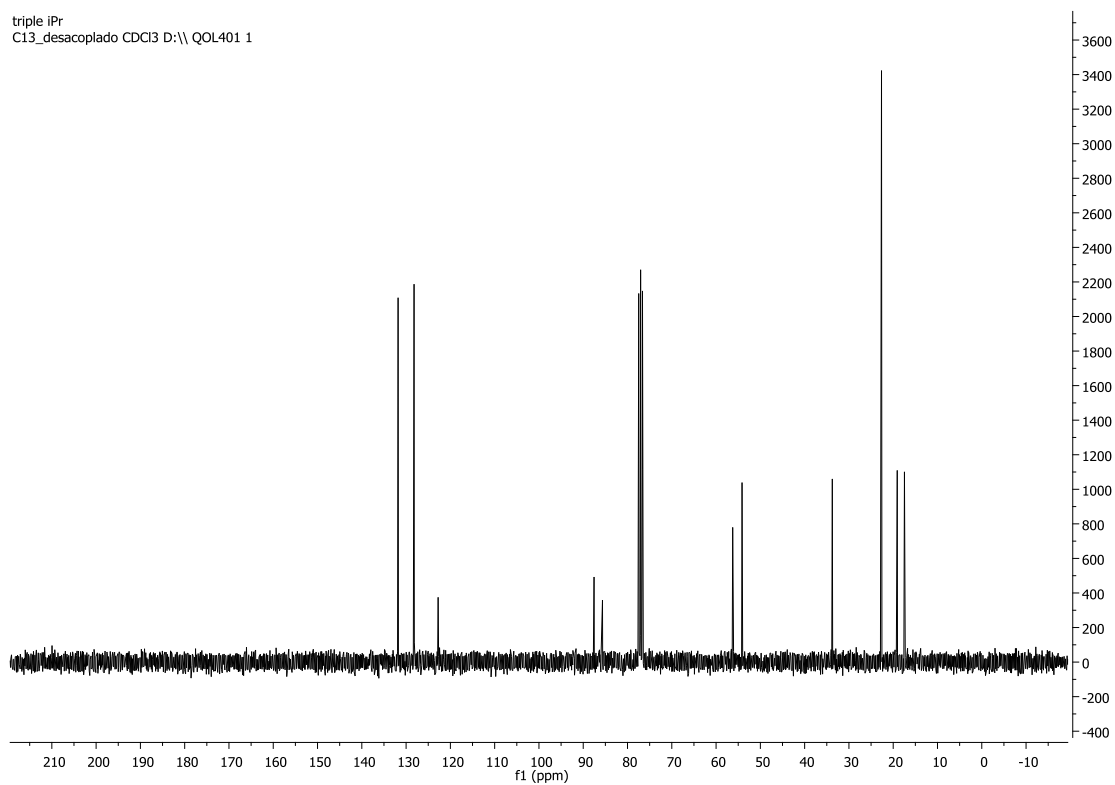
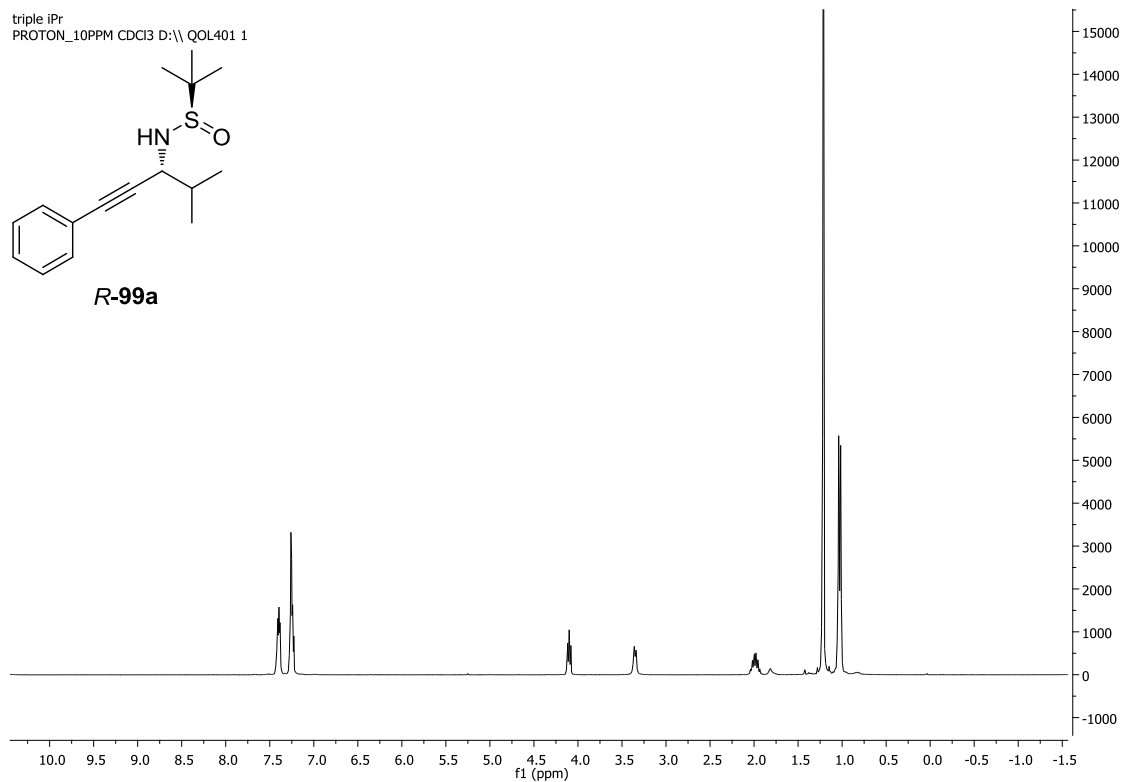


fur iPr
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1

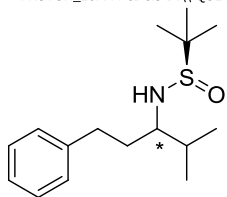


fur iPr
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

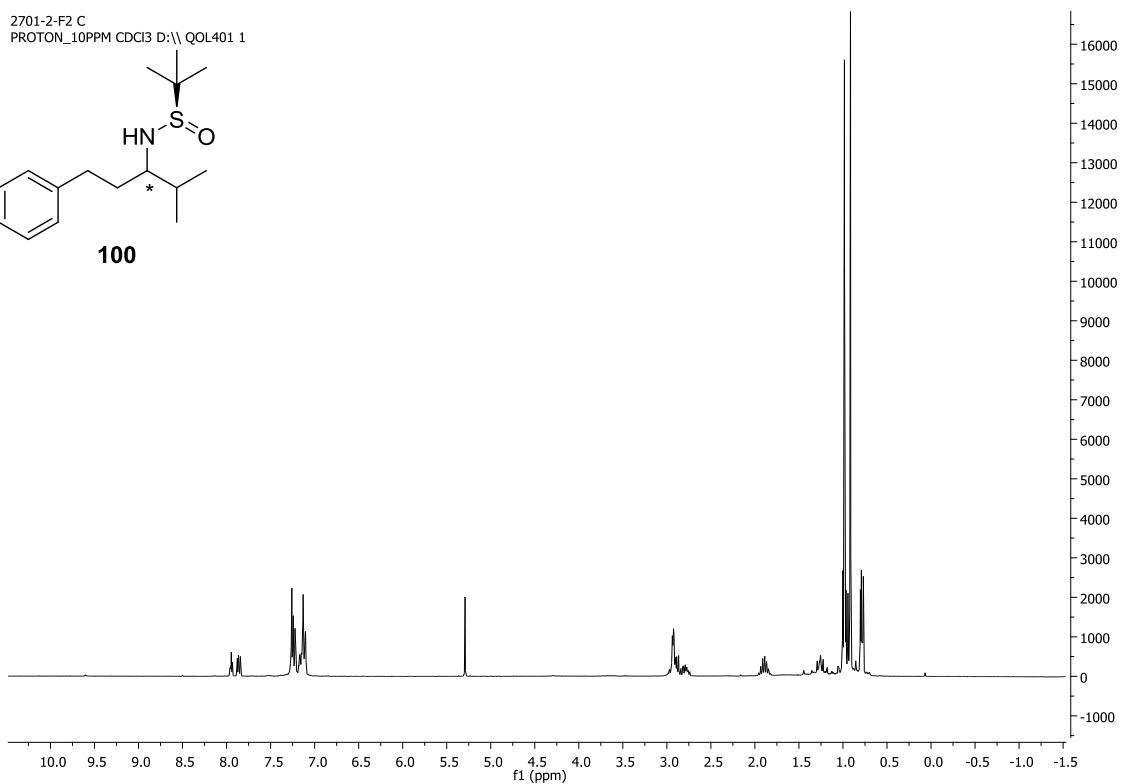




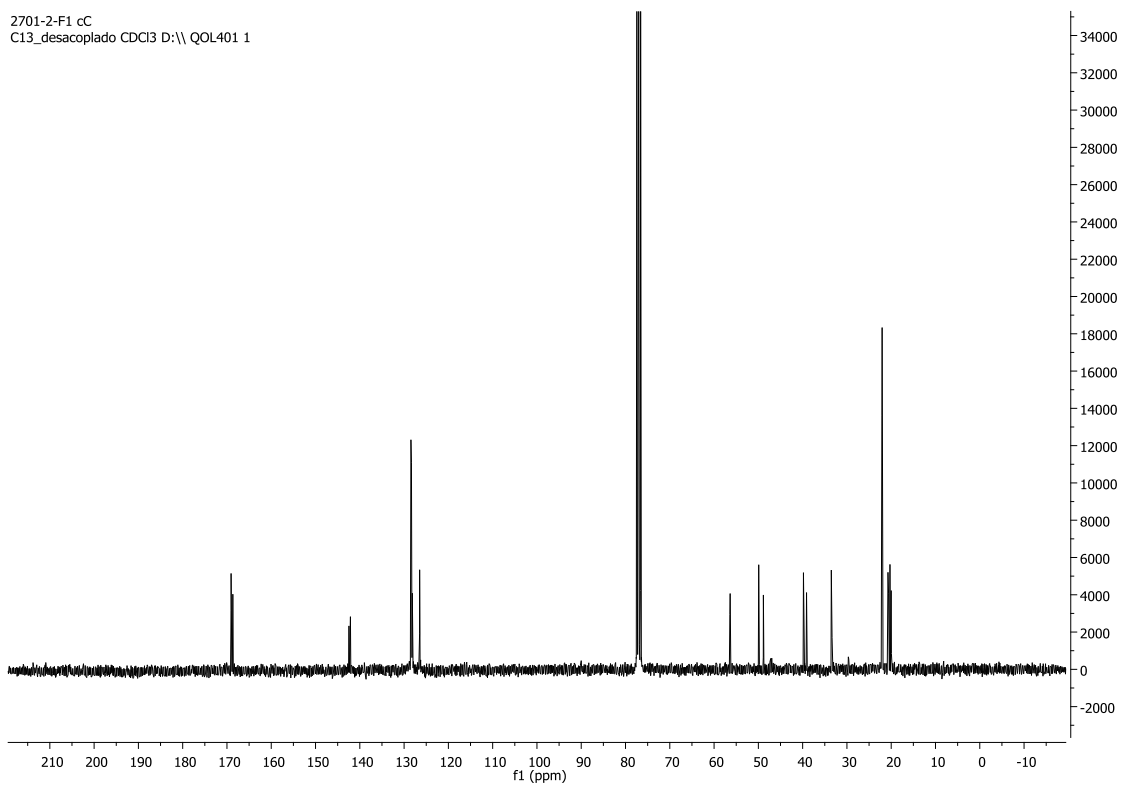
2701-2-F2 C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



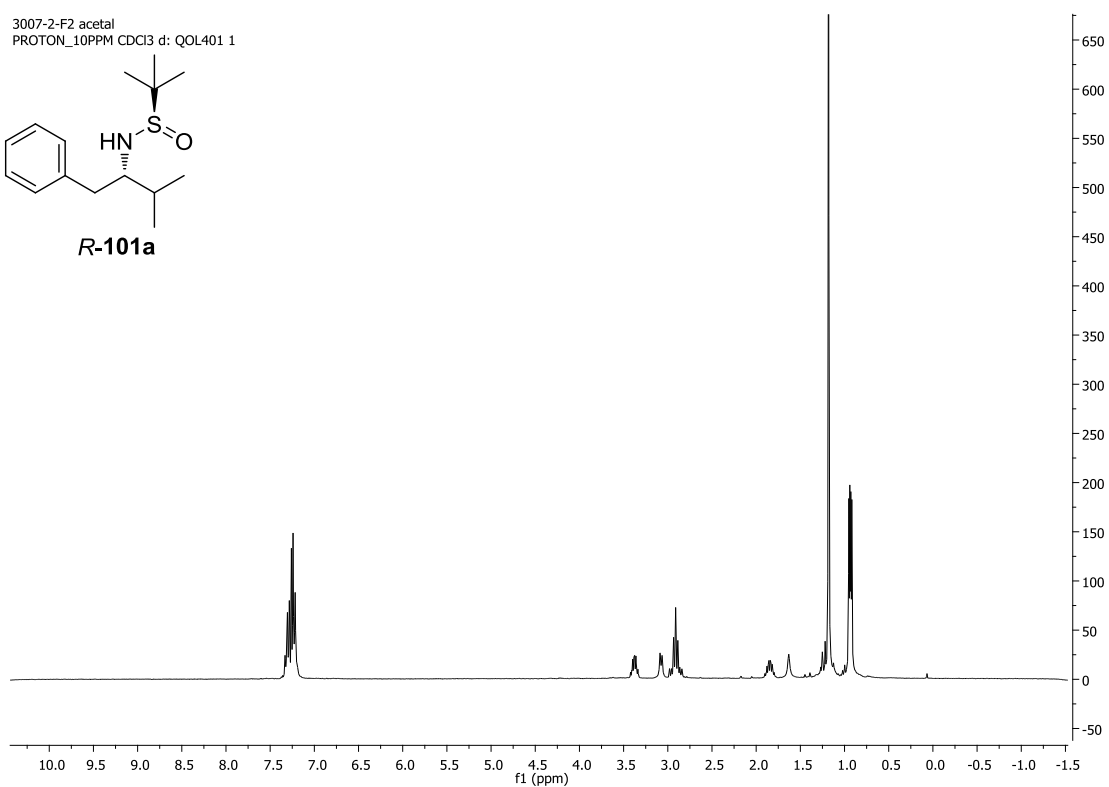
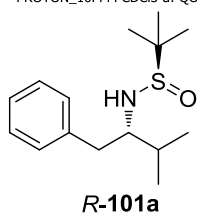
100



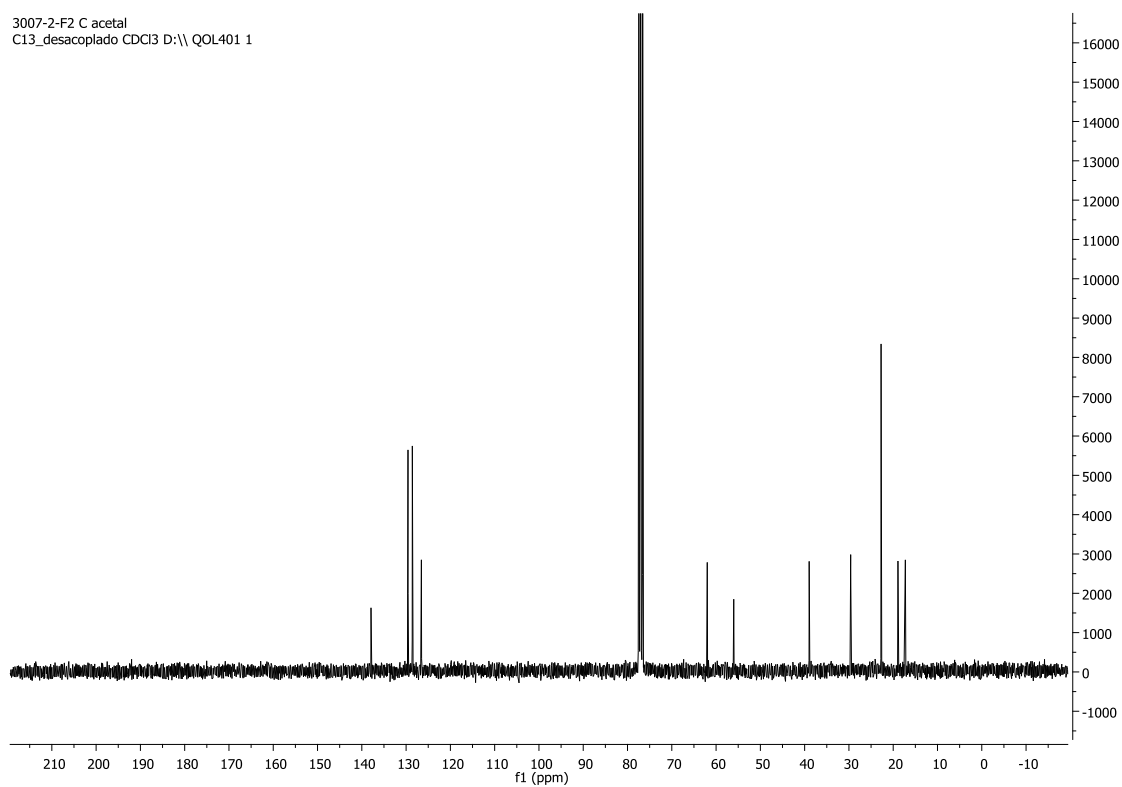
2701-2-F1 cC
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1

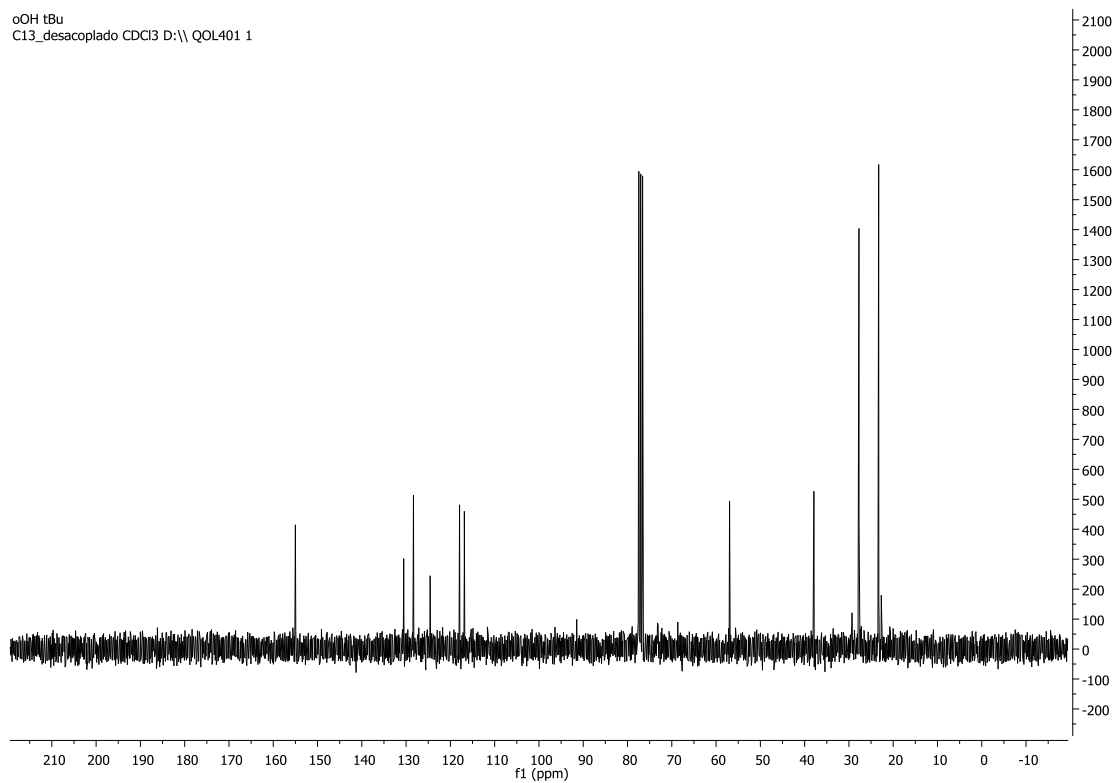
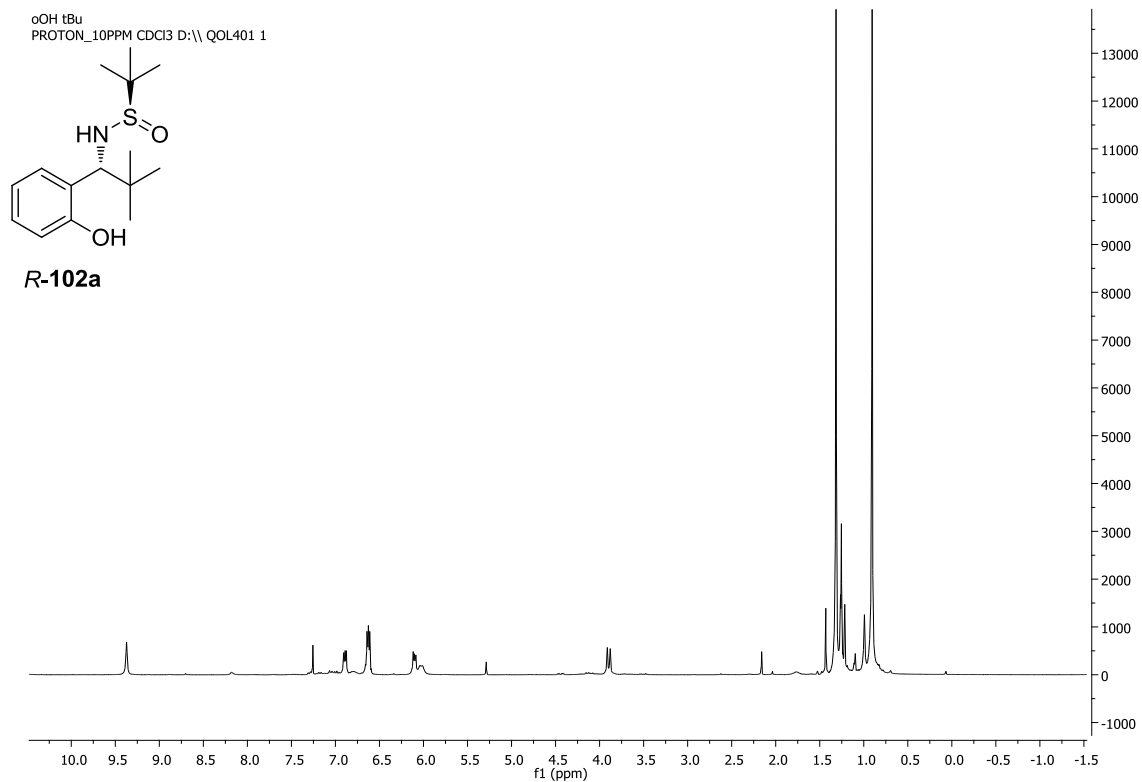


3007-2-F2 acetal
 PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1

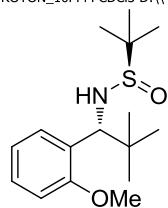


3007-2-F2 C acetal
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

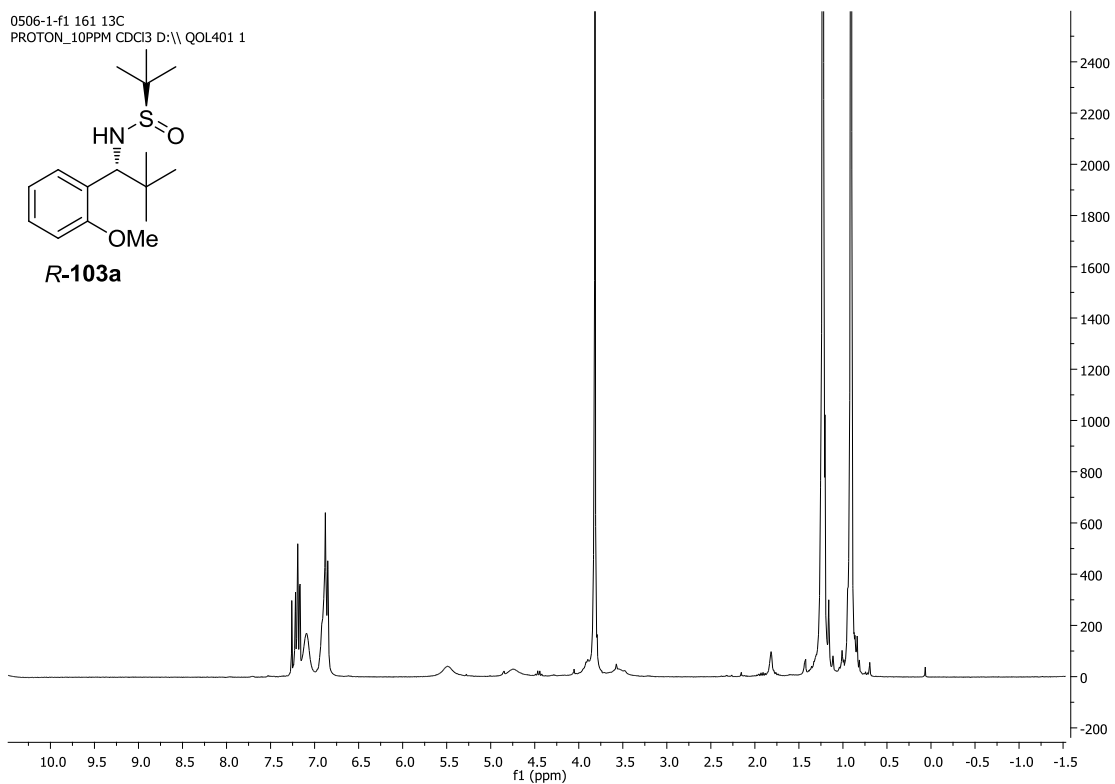




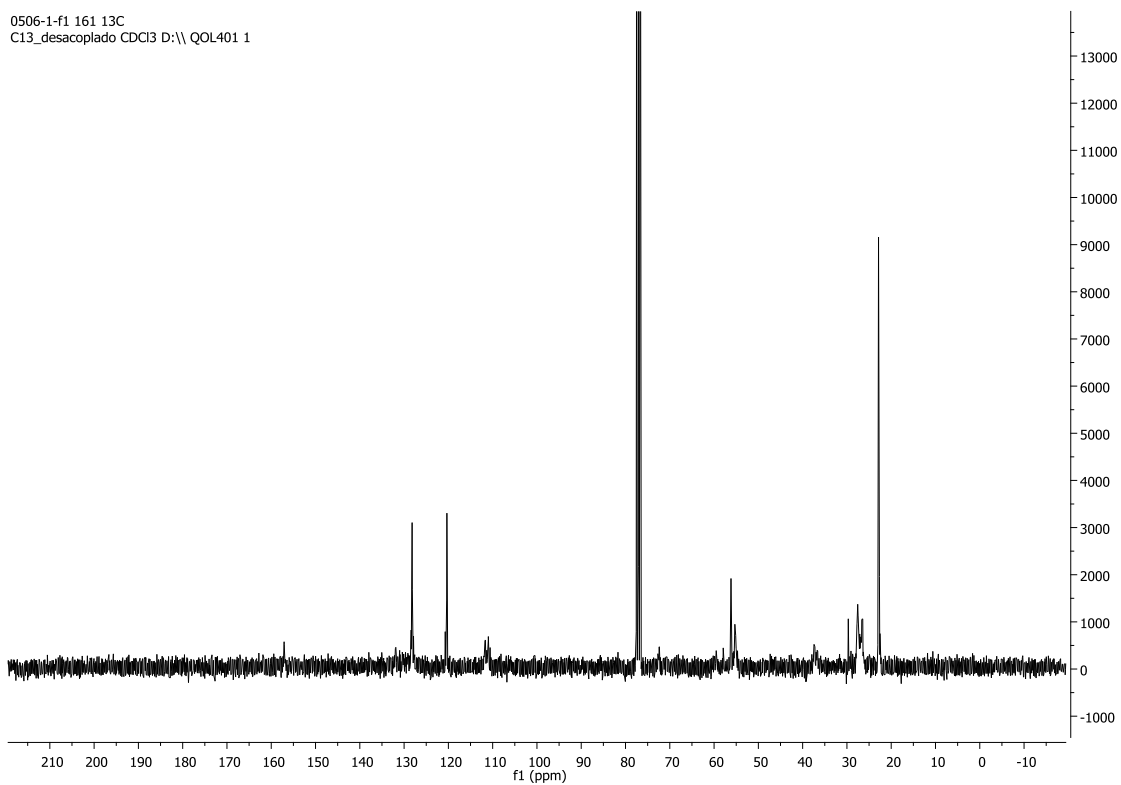
0506-1-f1 161 13C
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



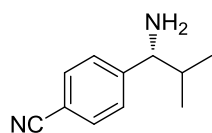
R-103a



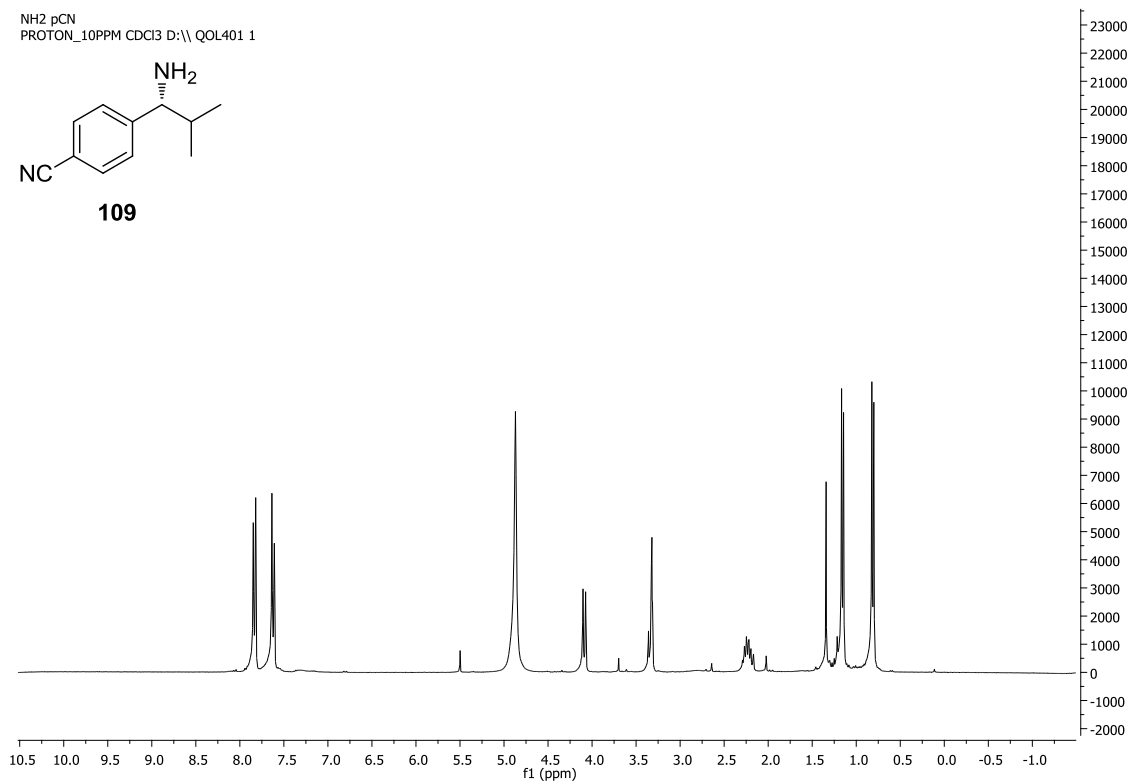
0506-1-f1 161 13C
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



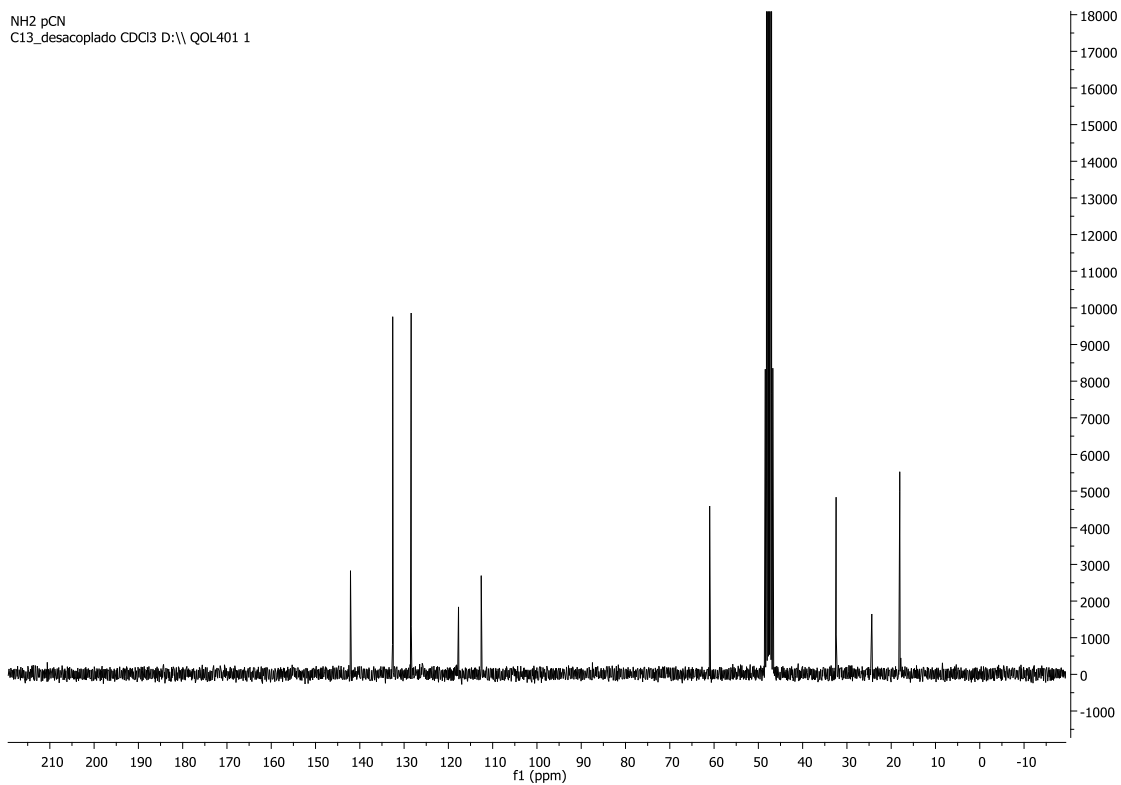
NH2 pCN
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



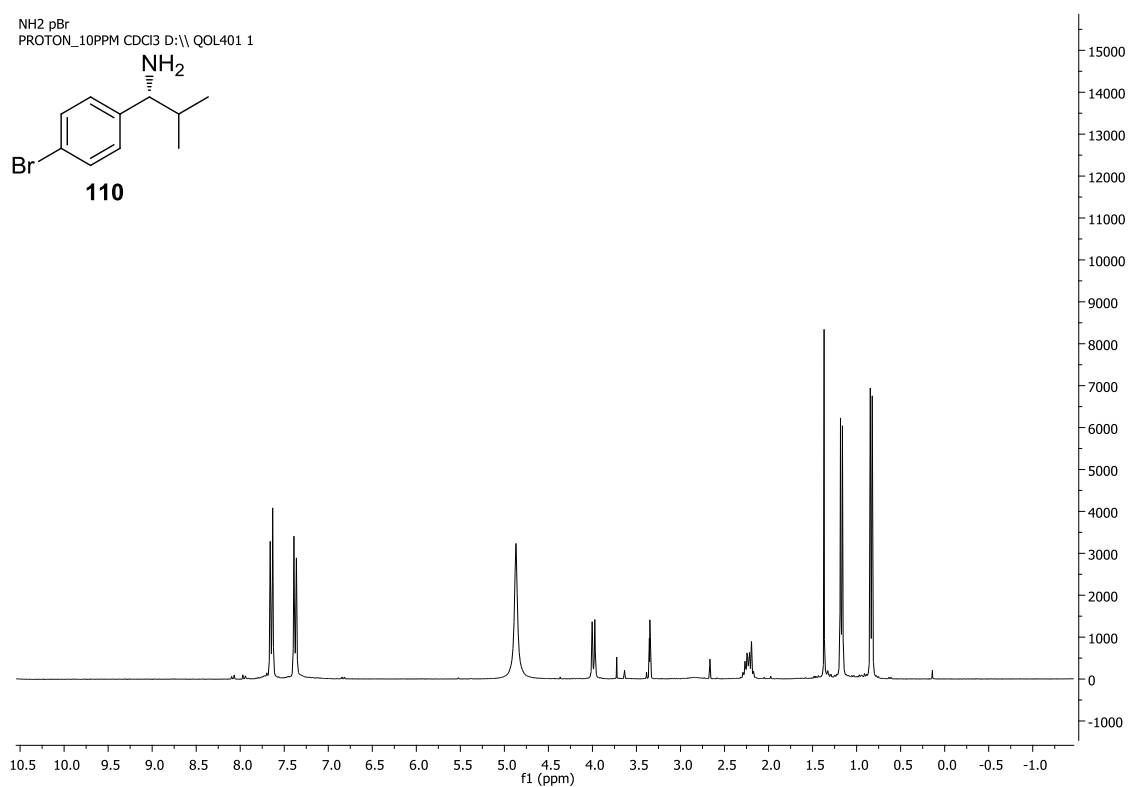
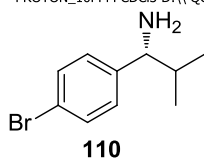
109



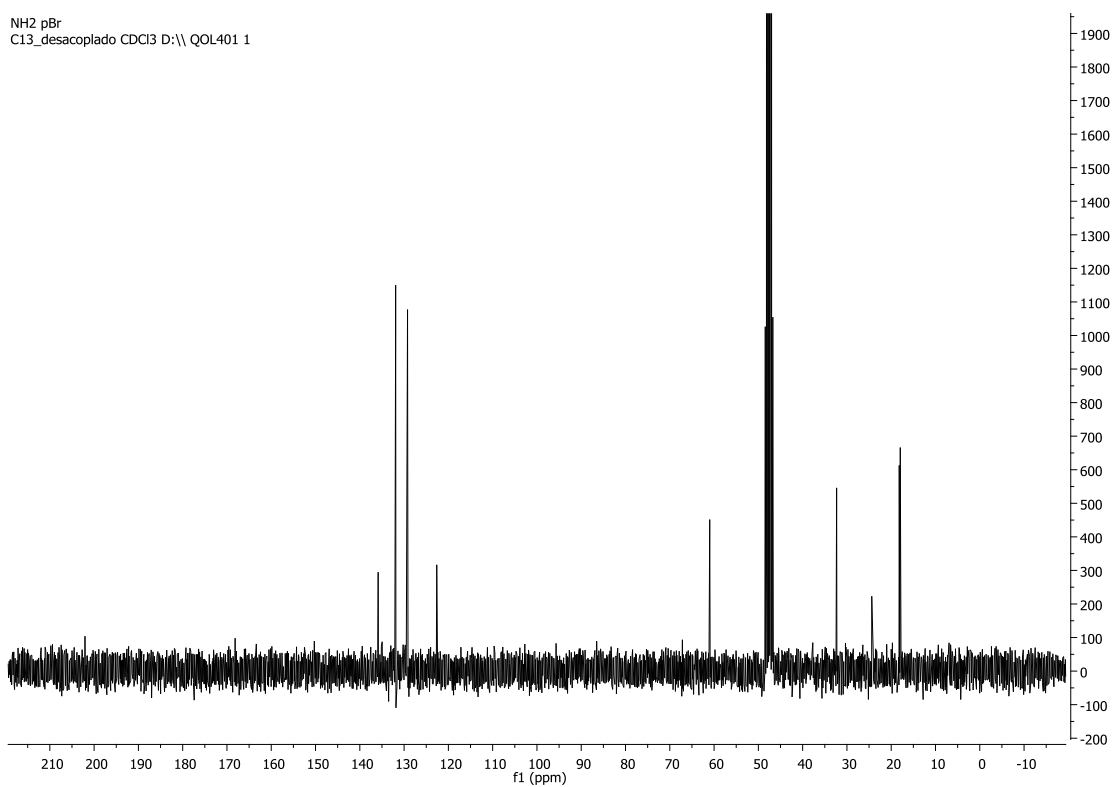
NH2 pCN
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



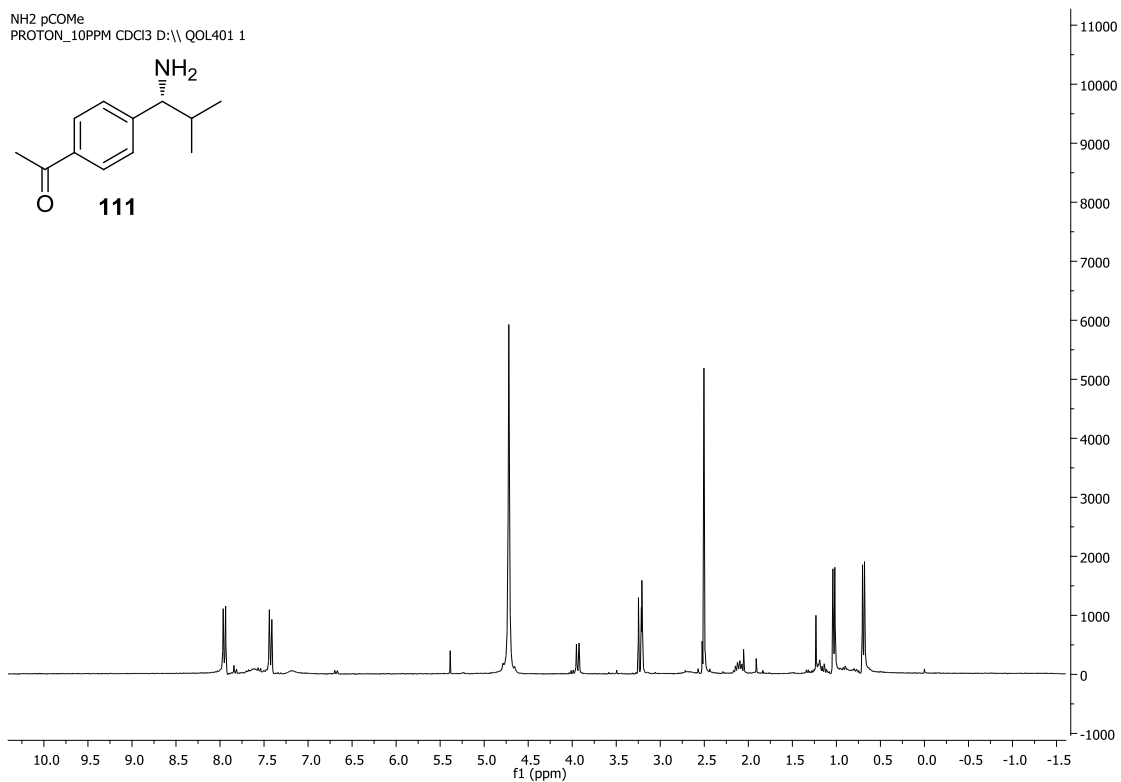
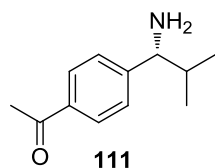
NH2 pBr
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



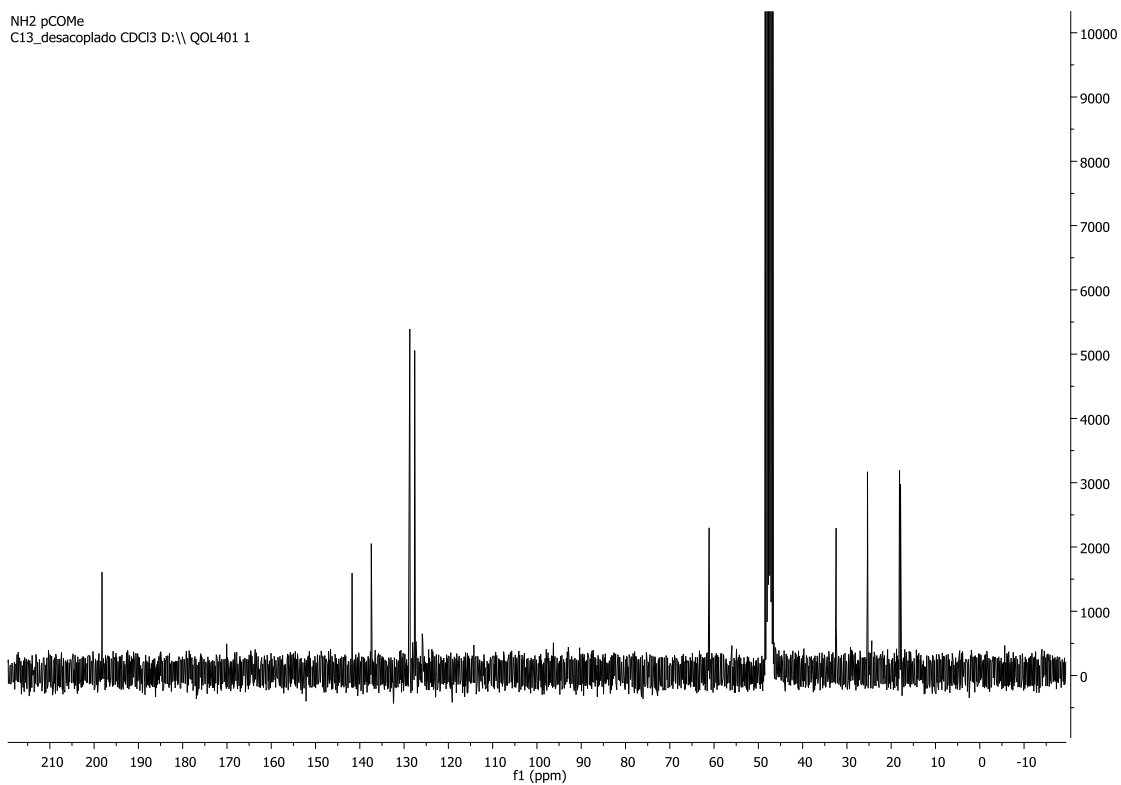
NH2 pBr
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

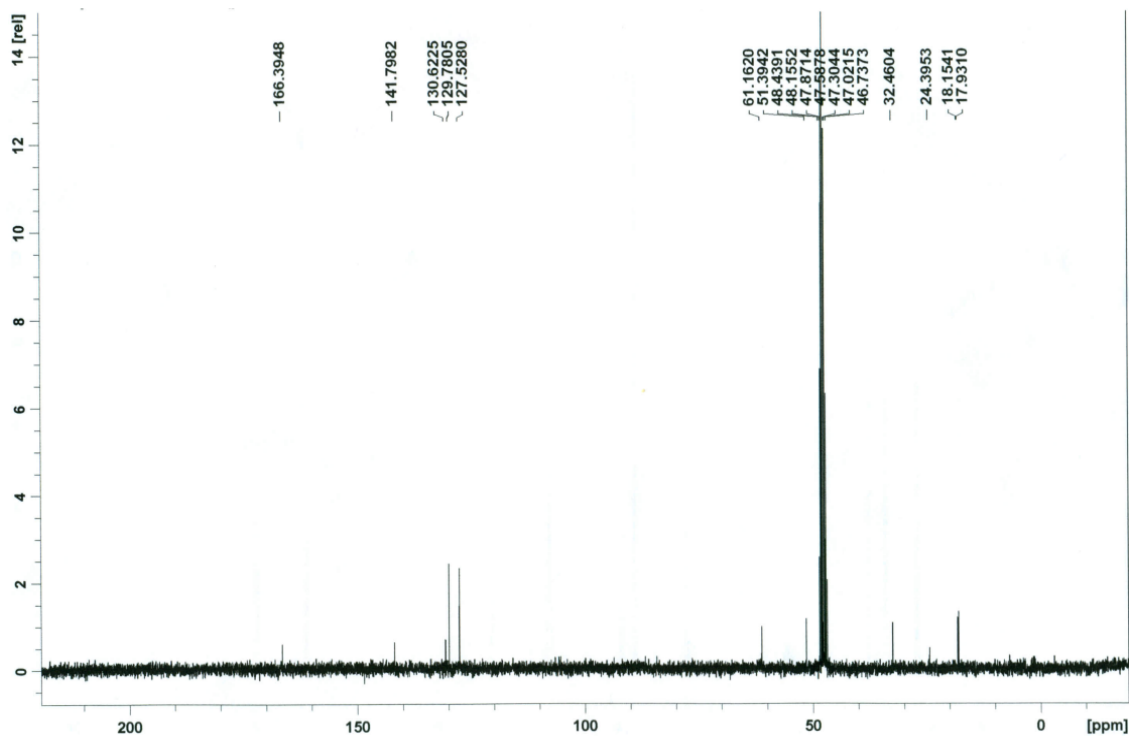
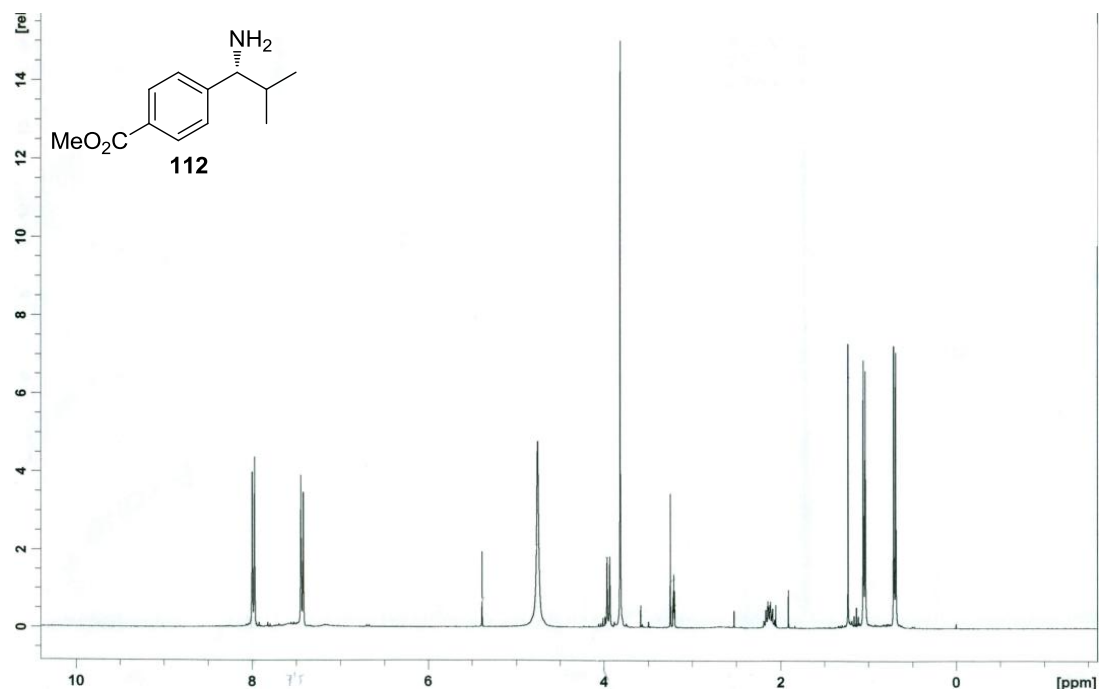


NH2 pCOMe
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1

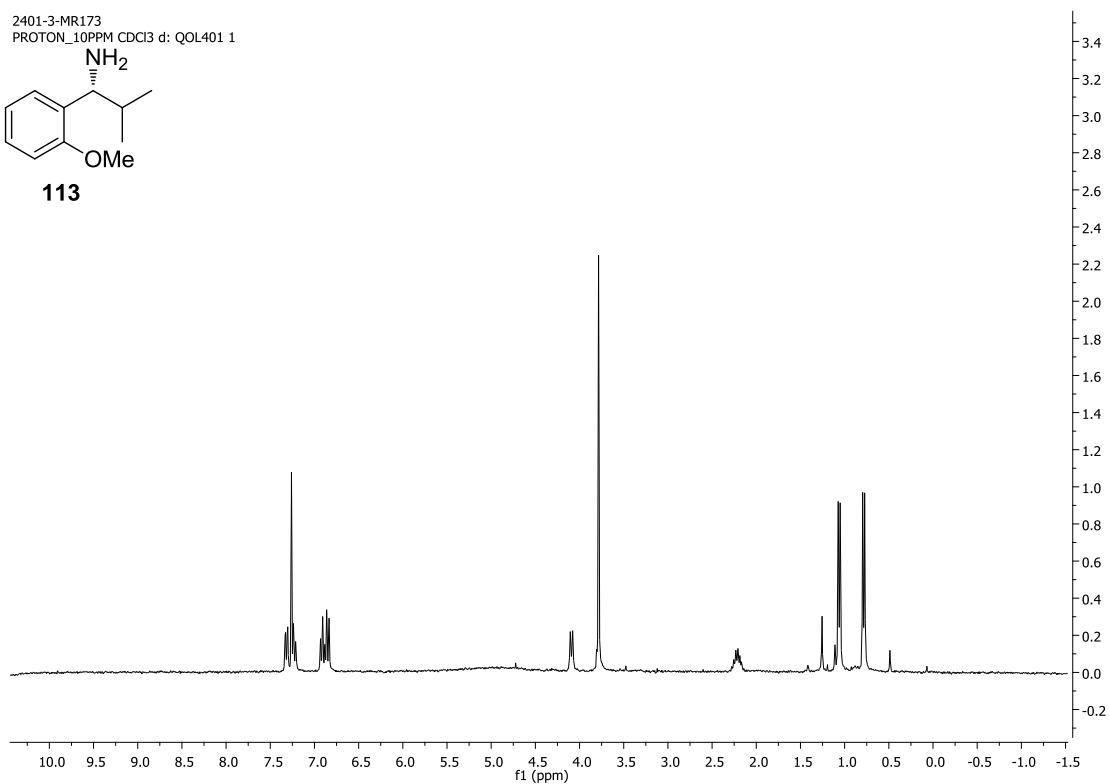
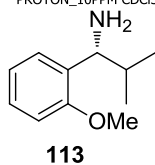


NH2 pCOMe
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1

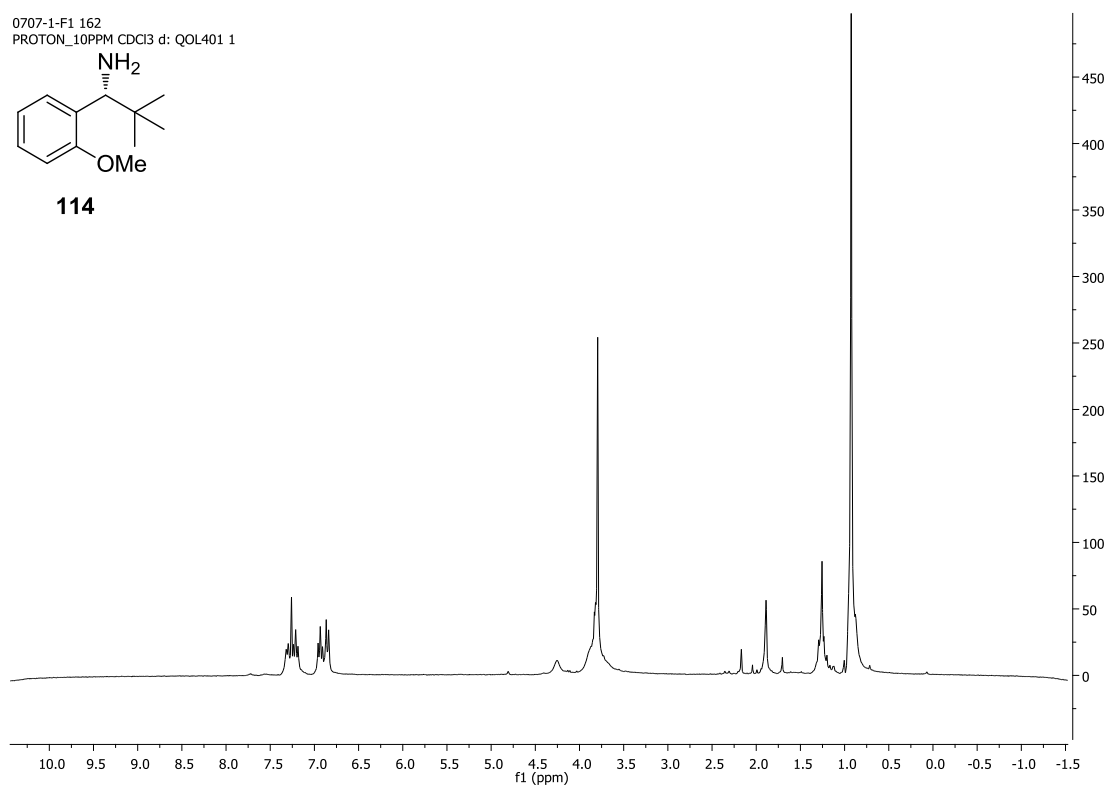
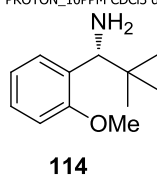




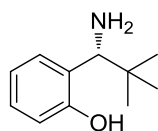
2401-3-MR173
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



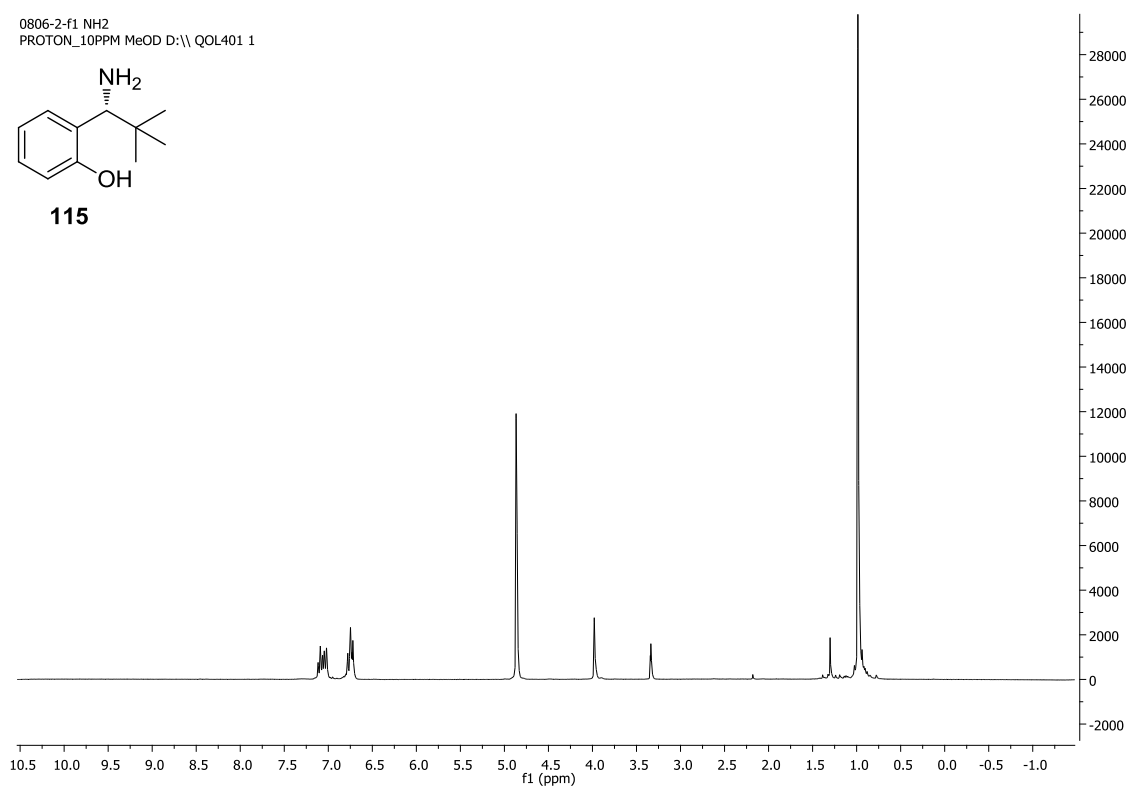
0707-1-F1 162
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



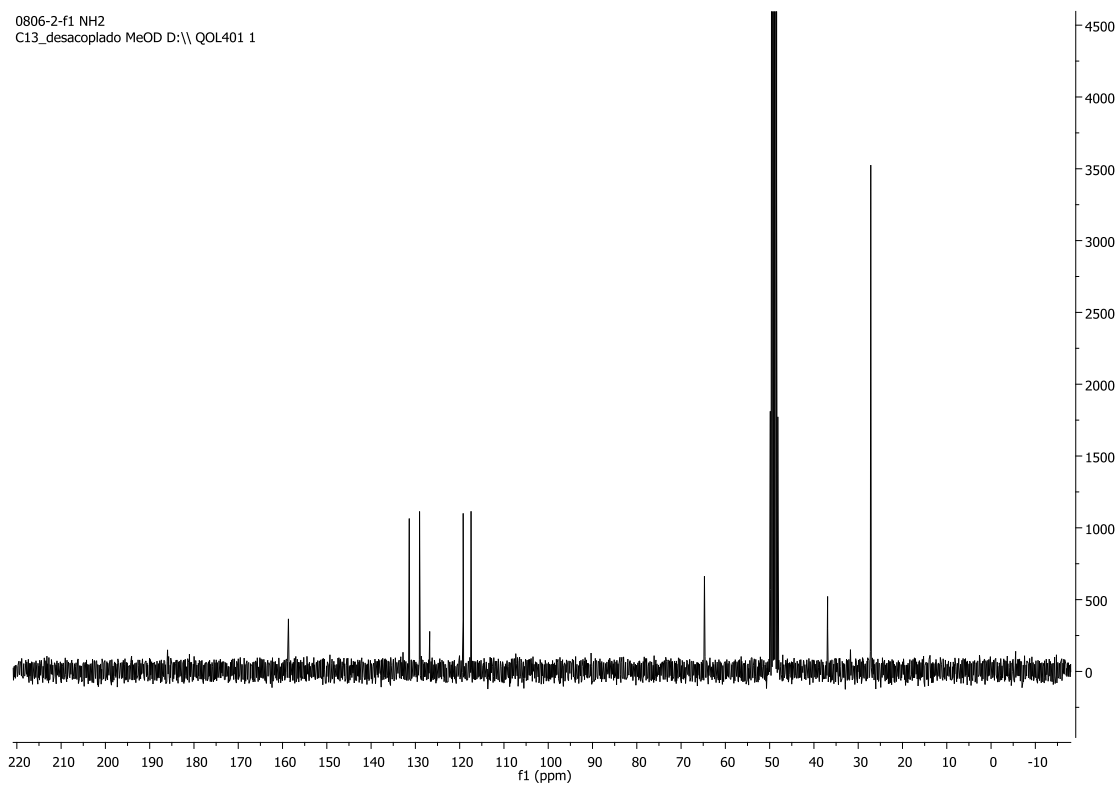
0806-2-f1 NH2
PROTON_10PPM MeOD D:\\ QOL401 1



115

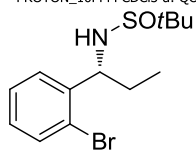


0806-2-f1 NH2
C13_desacoplado MeOD D:\\ QOL401 1

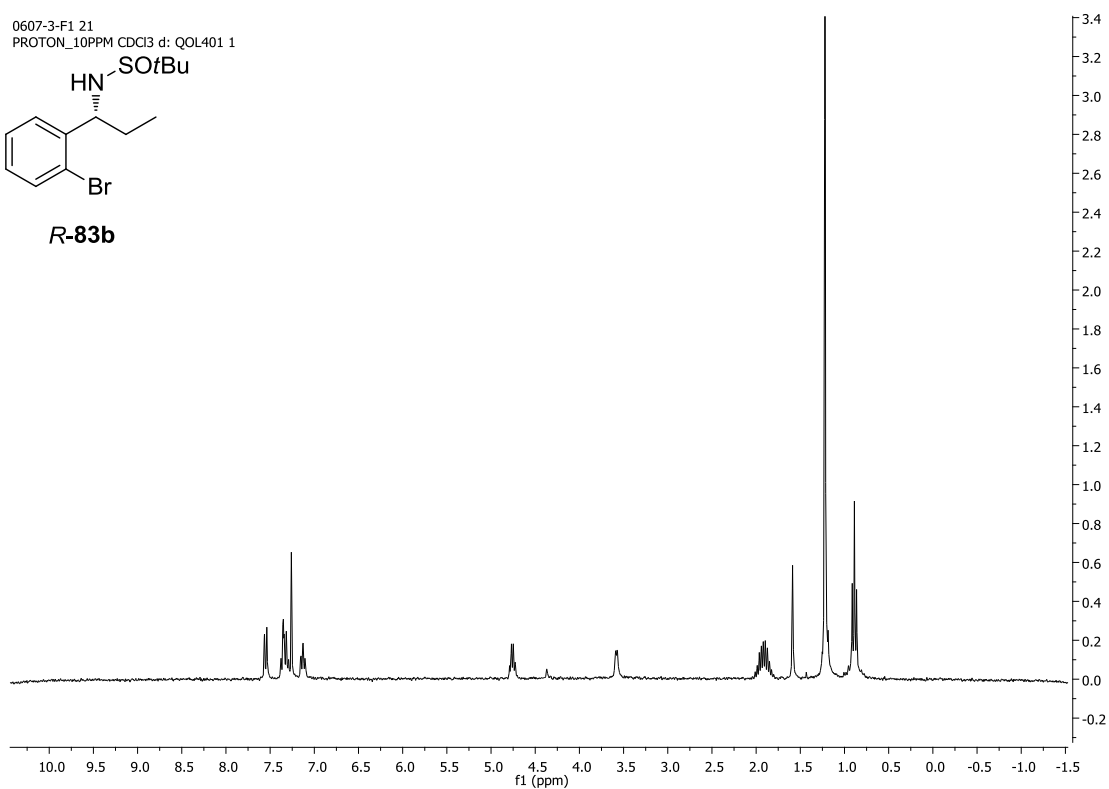


**CAPÍTULO 5. Síntesis de benzosulfinamidas y sulfonamidas cíclicas
sustituidas en posición 3**

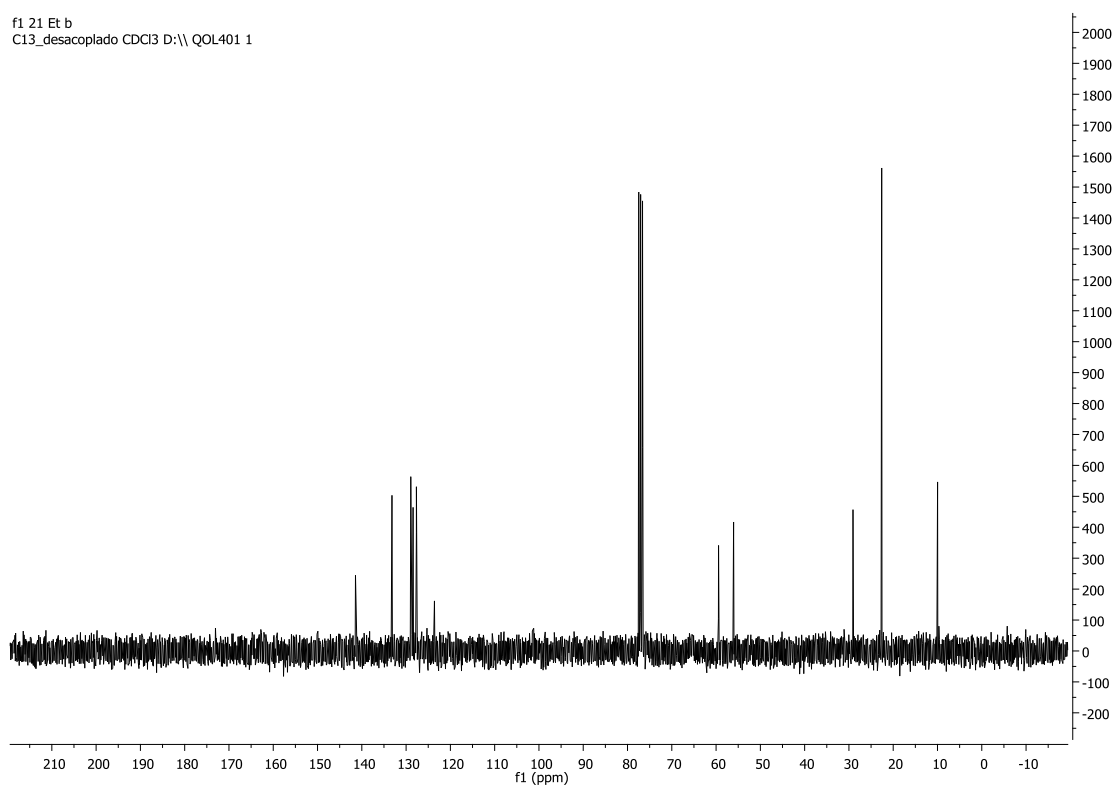
0607-3-F1 21
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



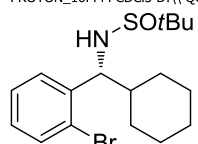
R-83b



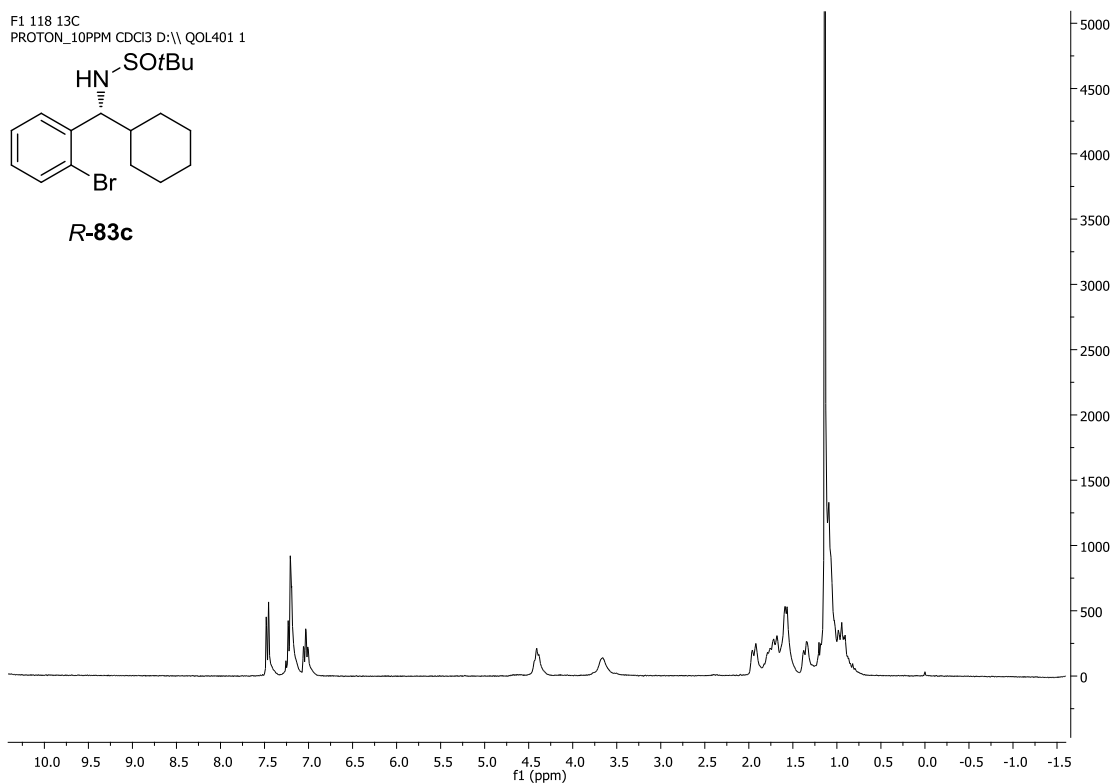
f1 21 Et b
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



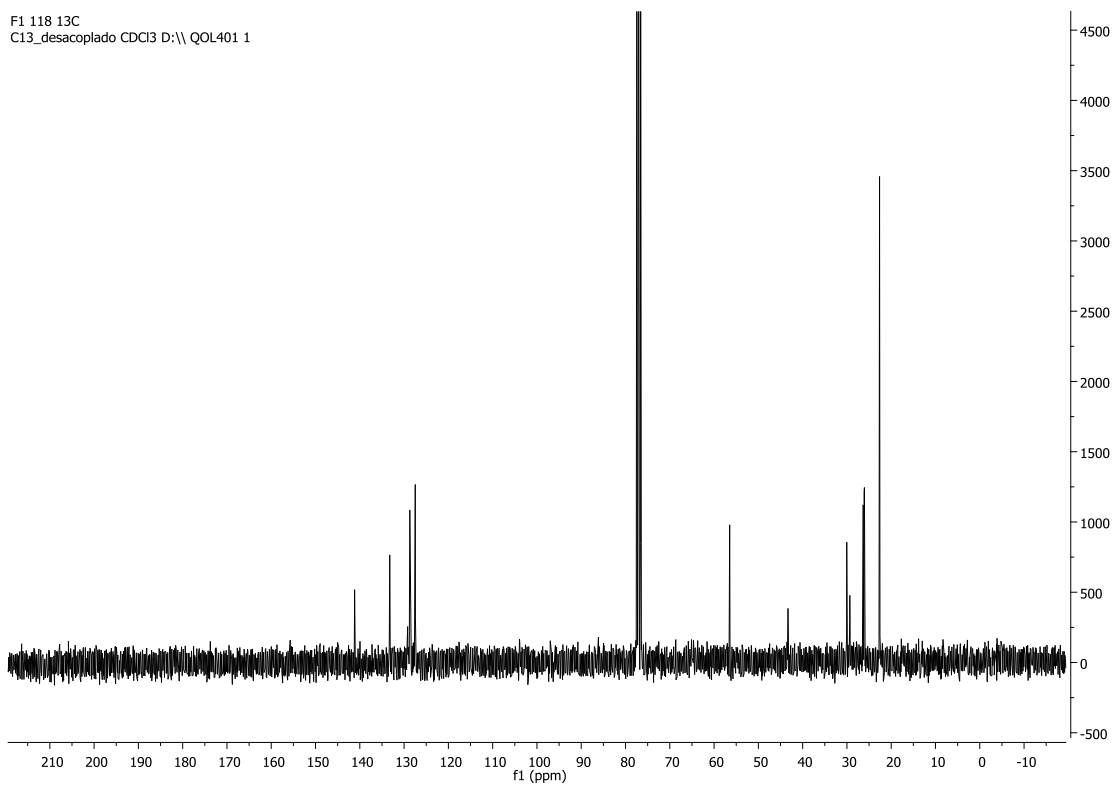
F1 118 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



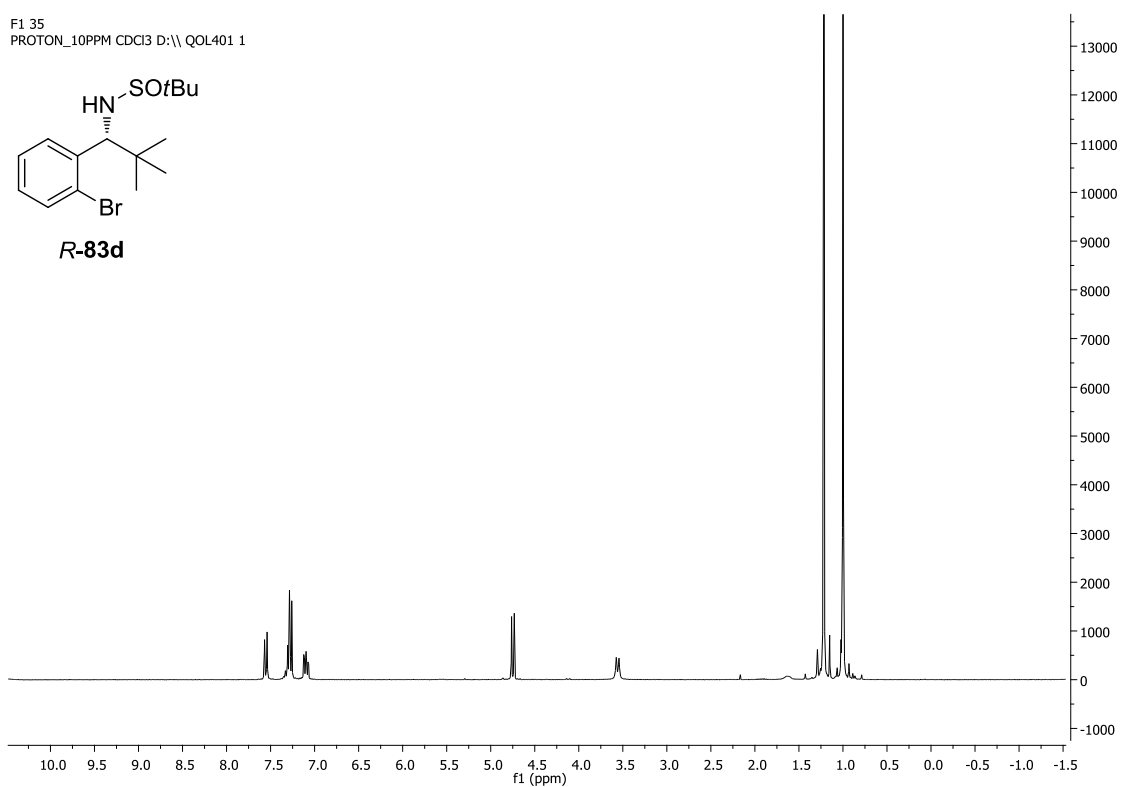
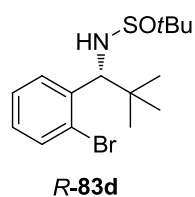
R-83c



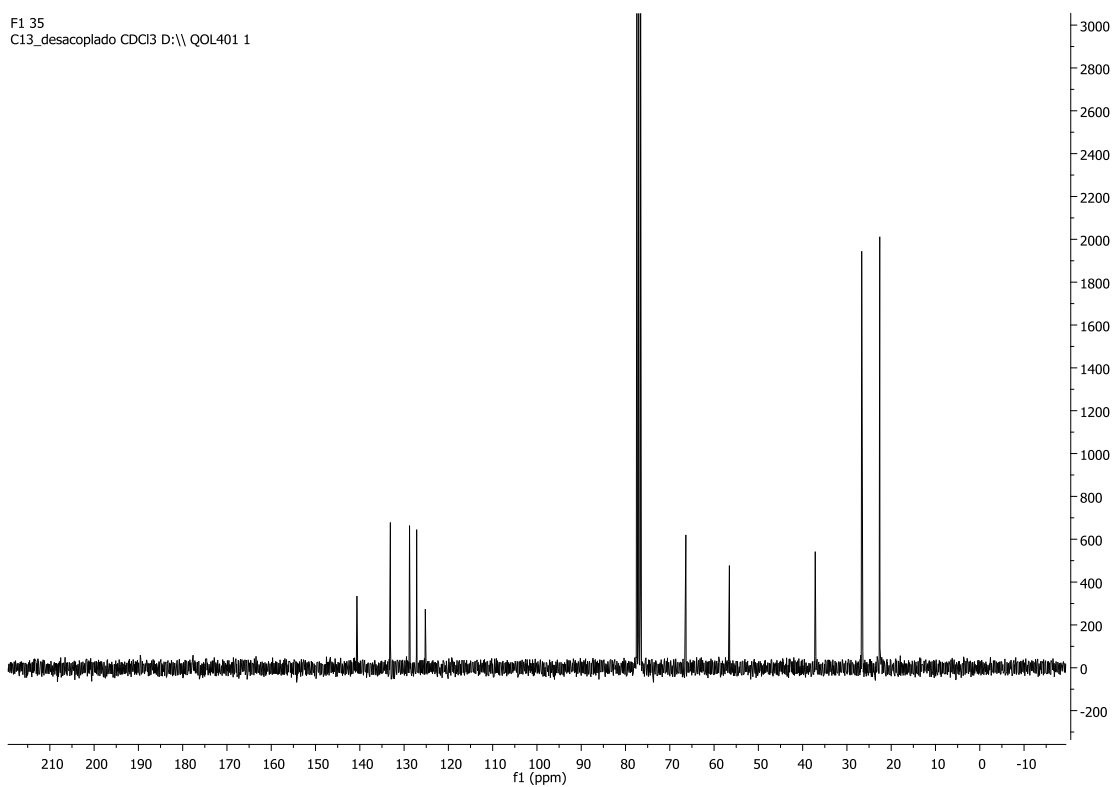
F1 118 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



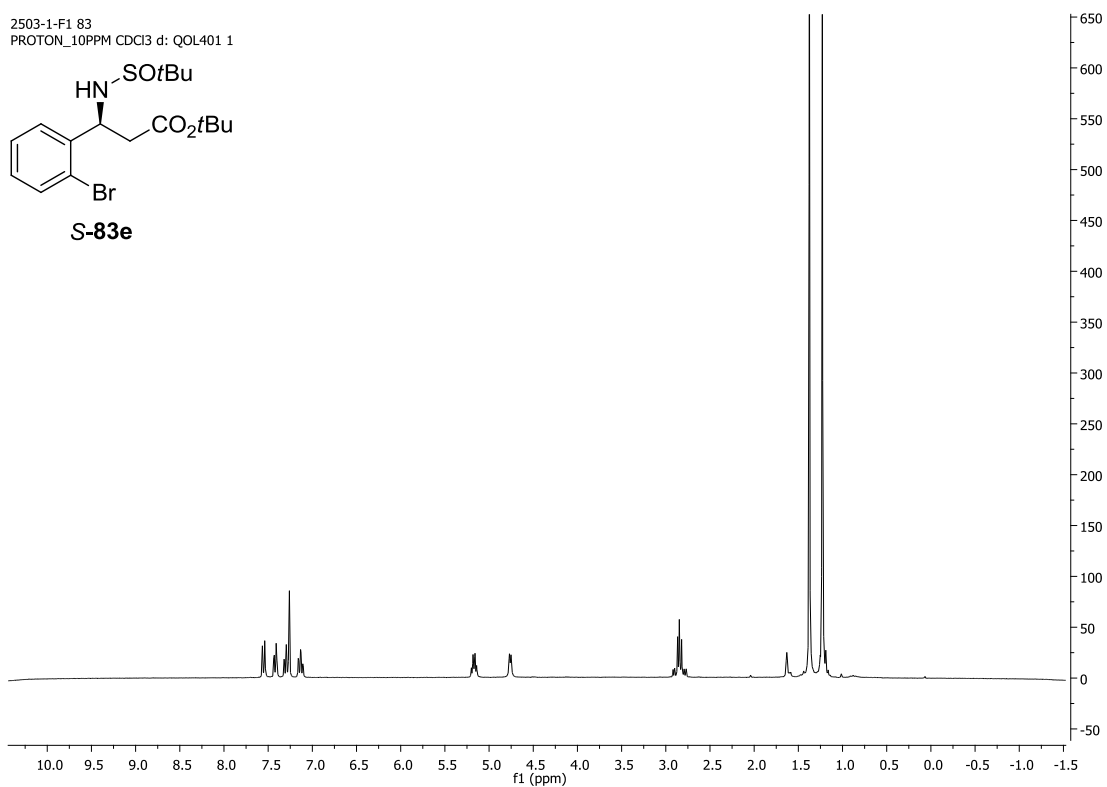
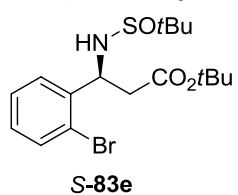
F1 35
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



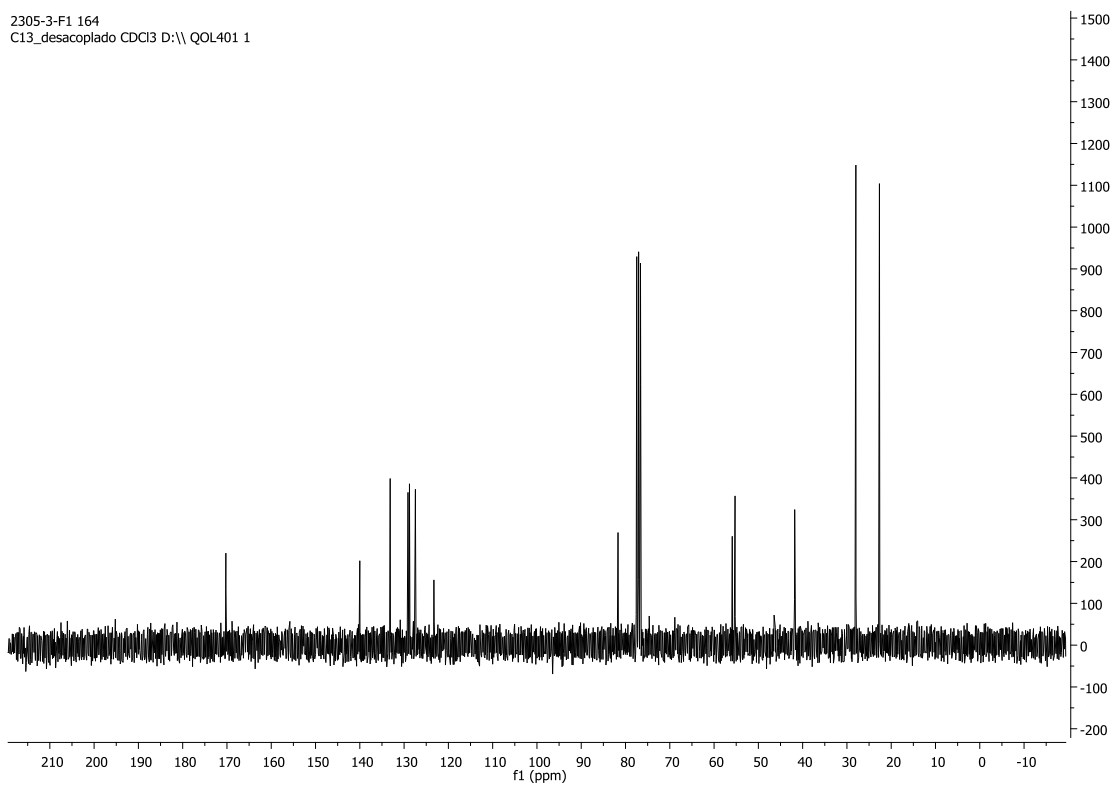
F1 35
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



2503-1-F1 83
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



2305-3-F1 164
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



1705-1-f1 149
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1

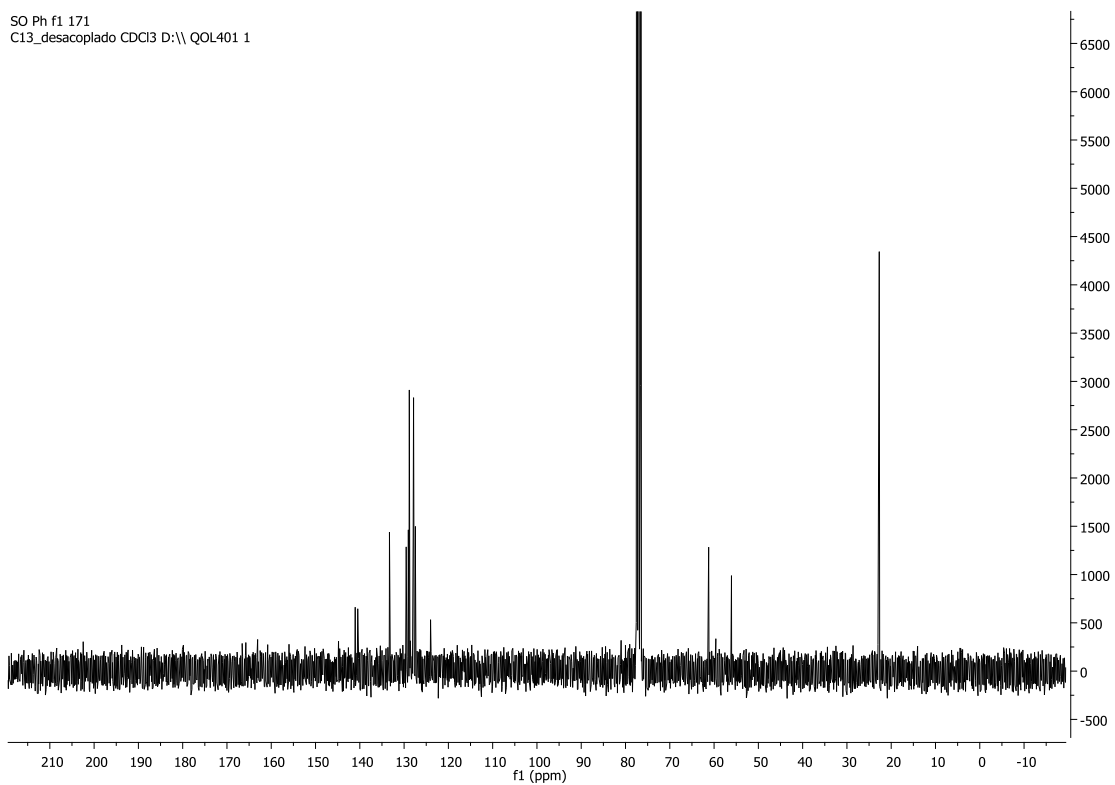
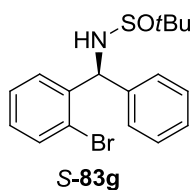
BrC1=CC=CC=C1[C@H](NC(=O)OC(C)(C)C)C2=CC=CC=C2

S-83g

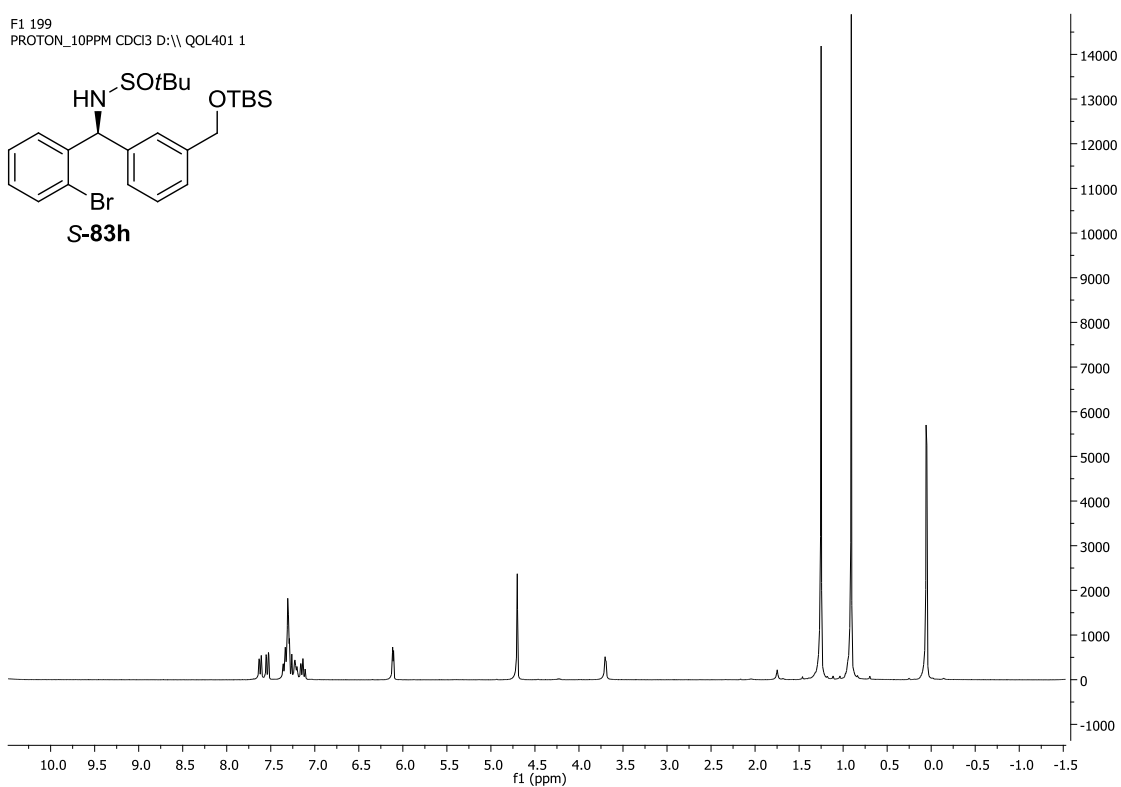
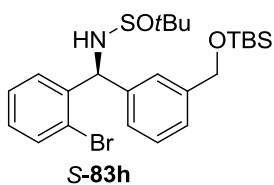
550
500
450
400
350
300
250
200
150
100
50
0
-50

10.0 9.5 9.0 8.5 8.0 7.5 7.0 6.5 6.0 5.5 5.0 4.5 4.0 3.5 3.0 2.5 2.0 1.5 1.0 0.5 0.0 -0.5 -1.0 -1.5

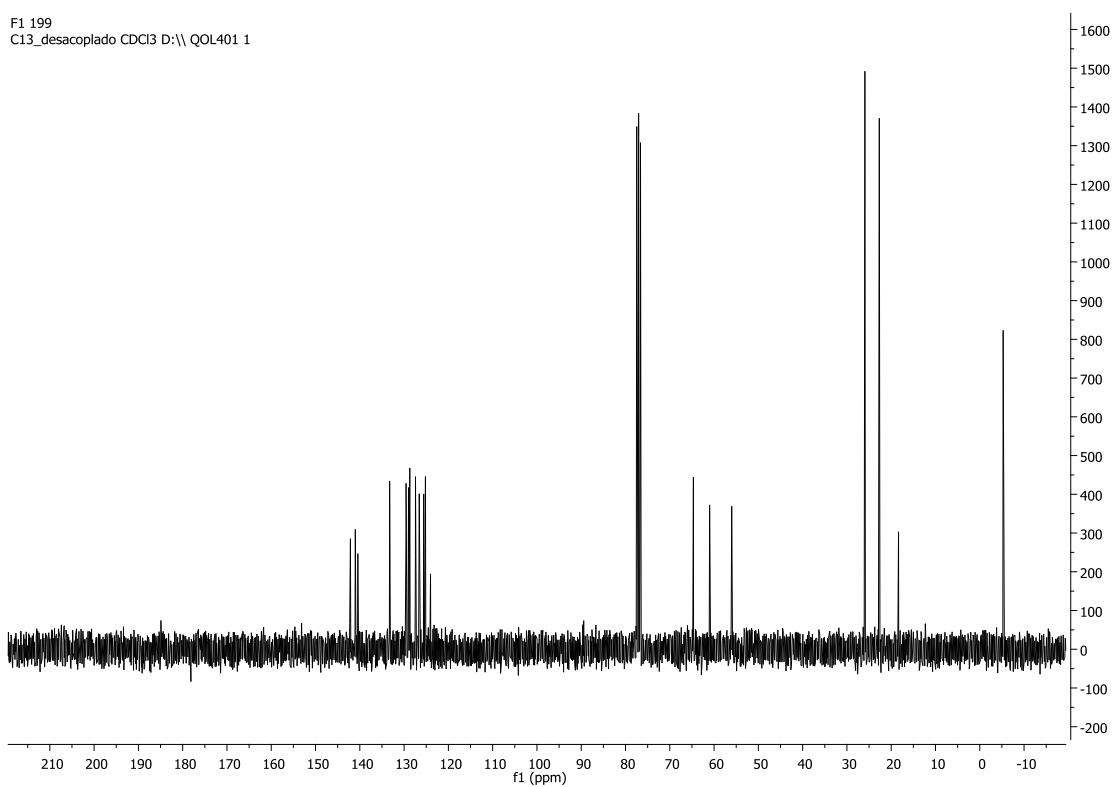
f1 (ppm)



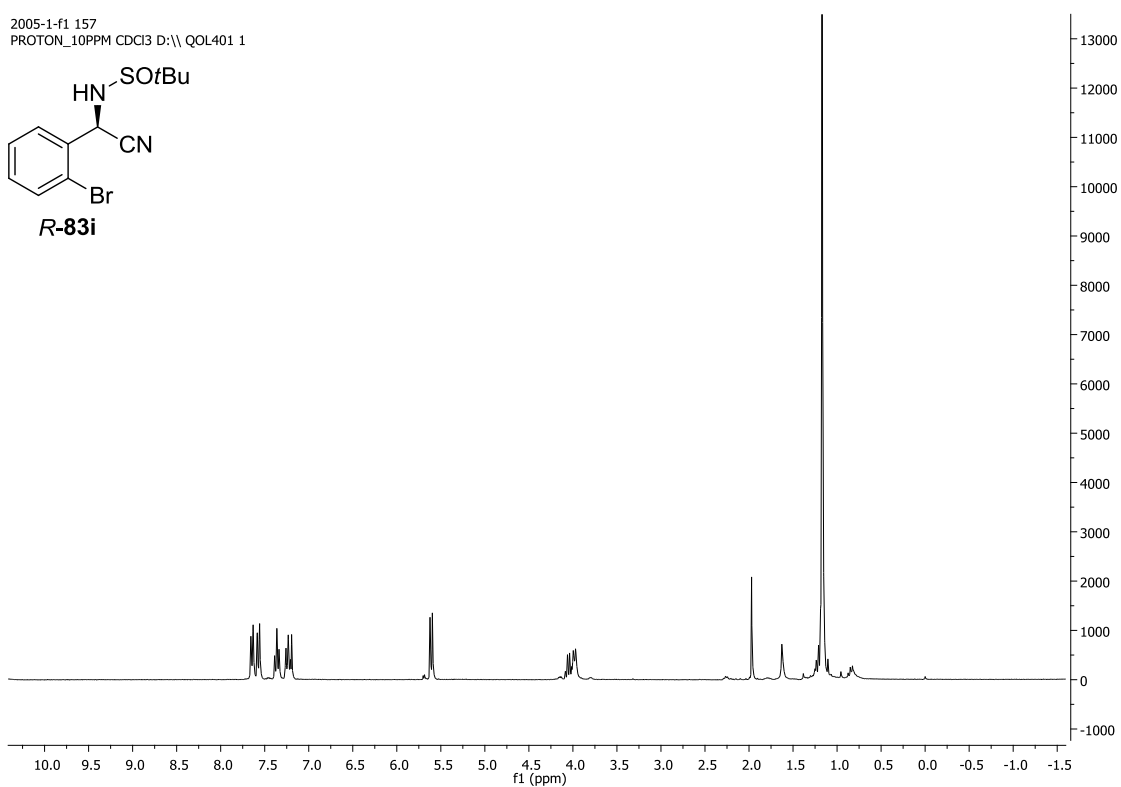
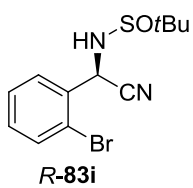
F1 199
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



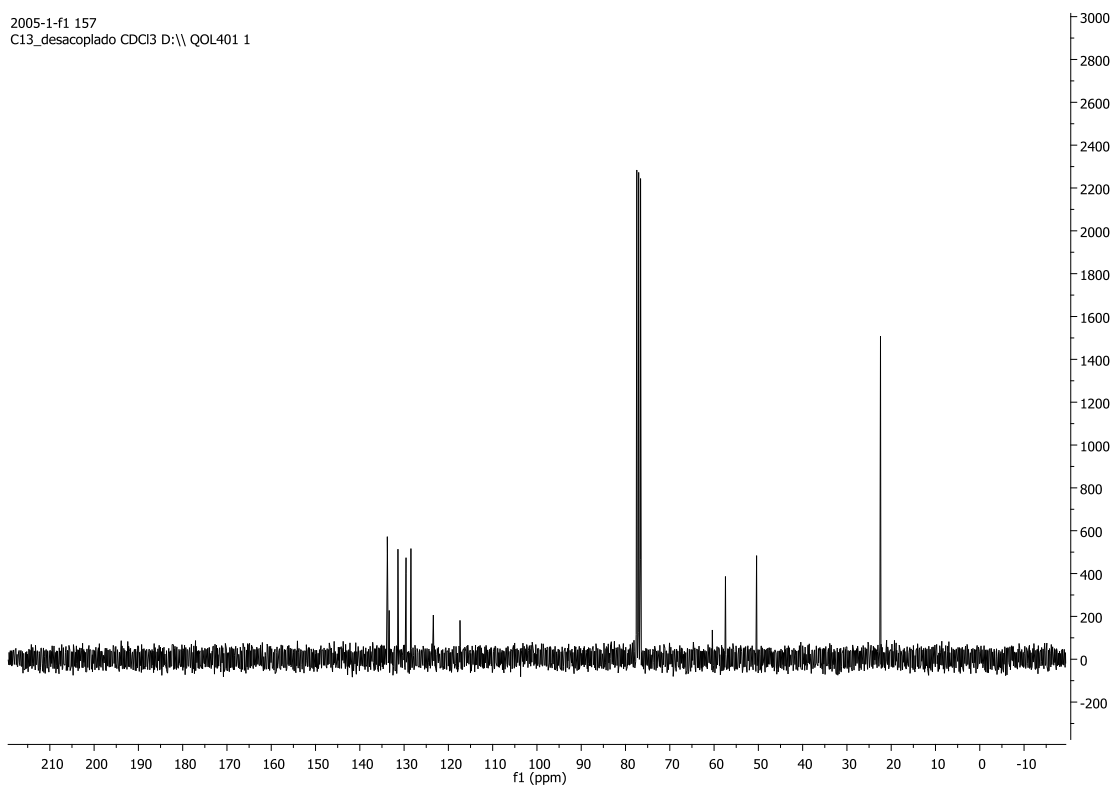
F1 199
 C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



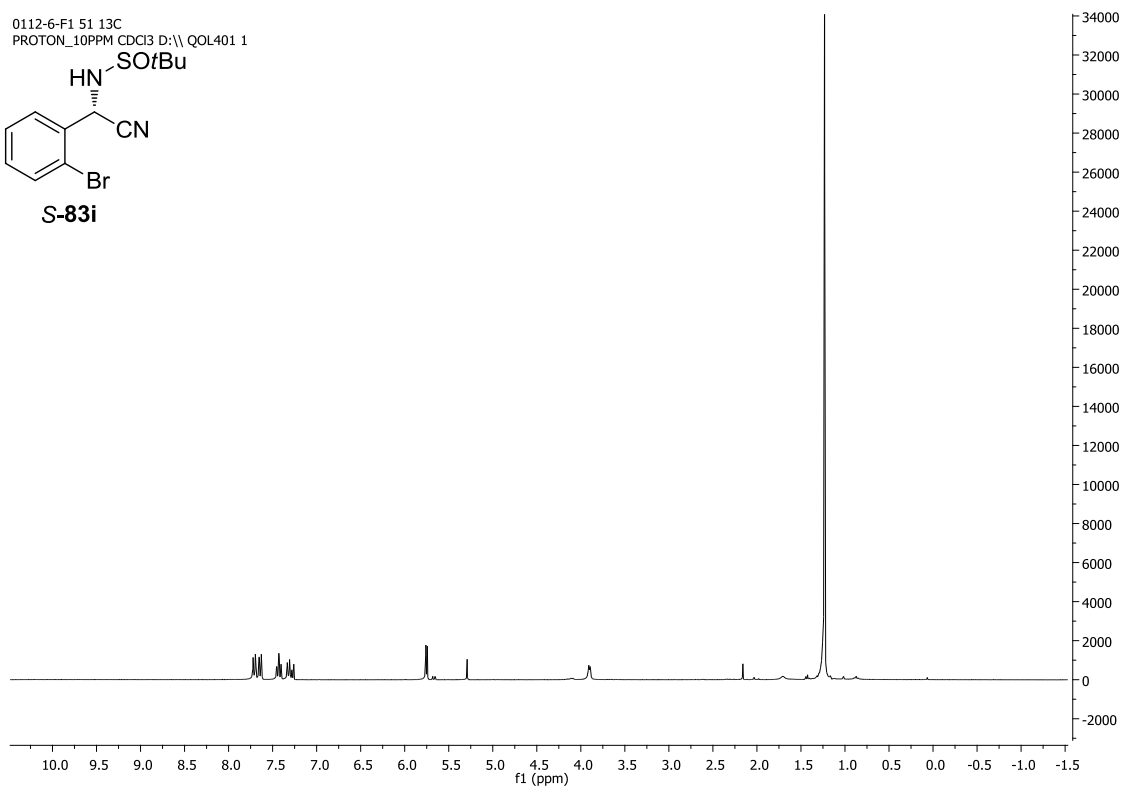
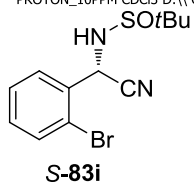
2005-1-f1 157
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



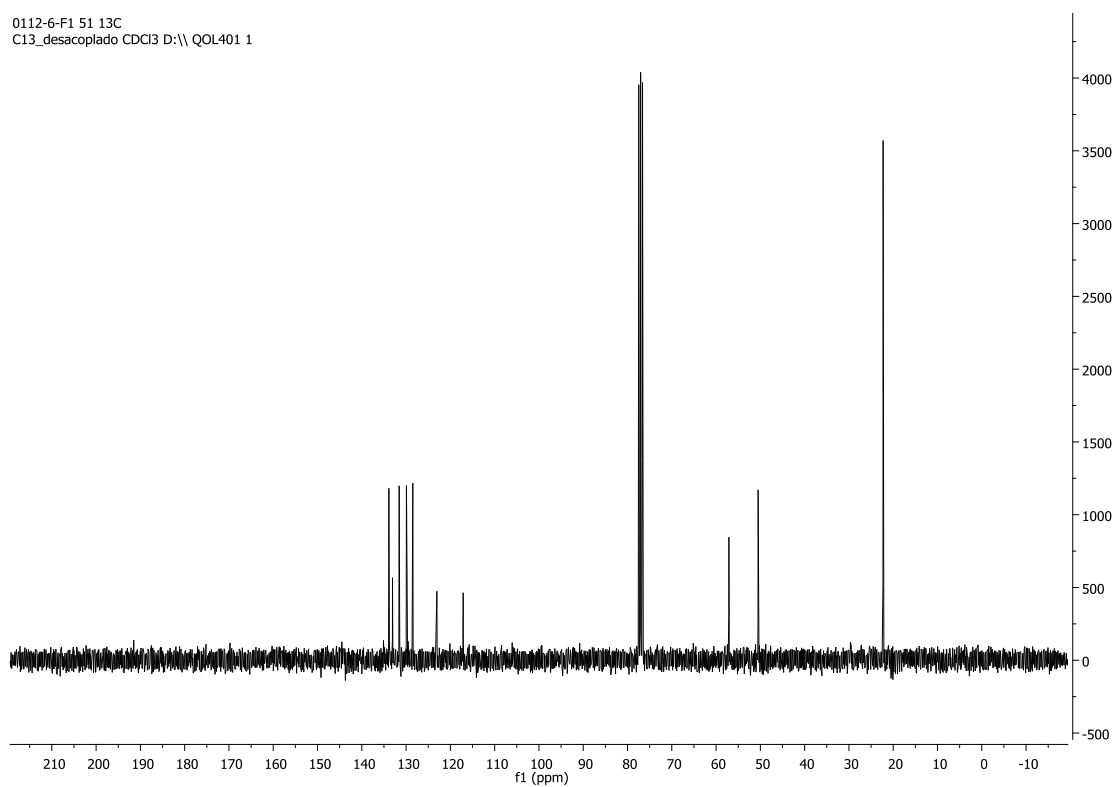
2005-1-f1 157
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



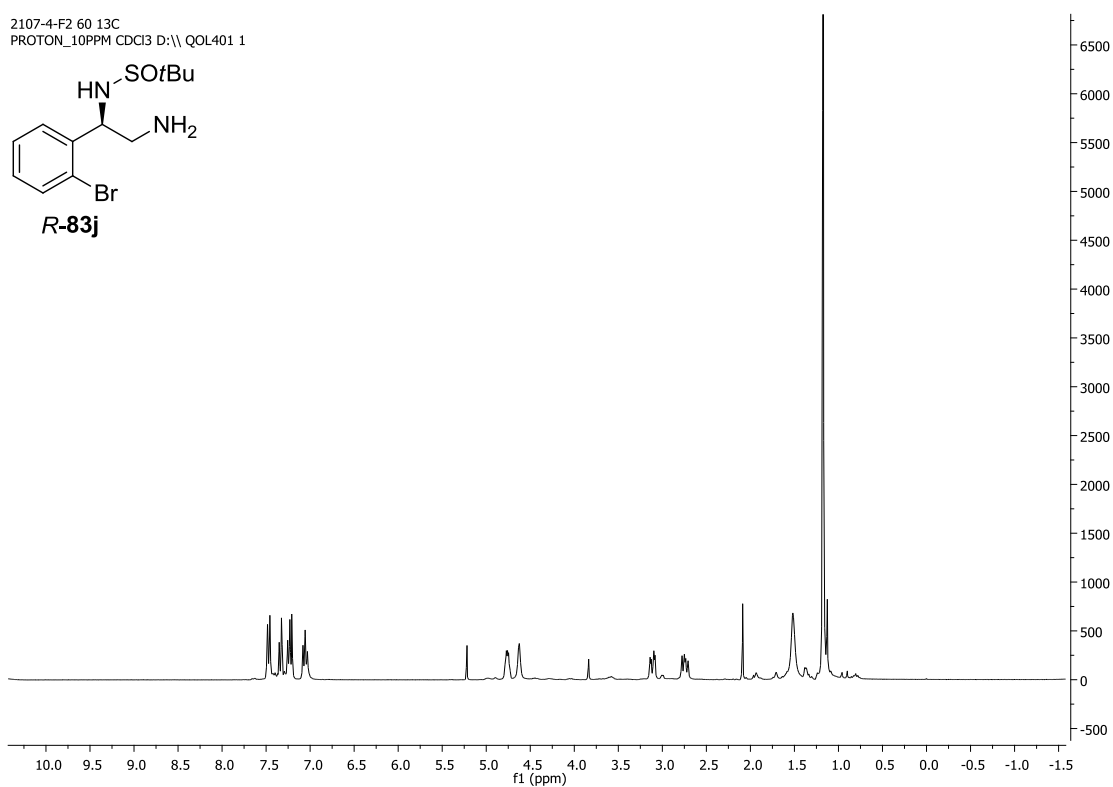
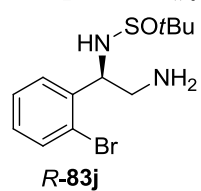
0112-6-F1 51 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



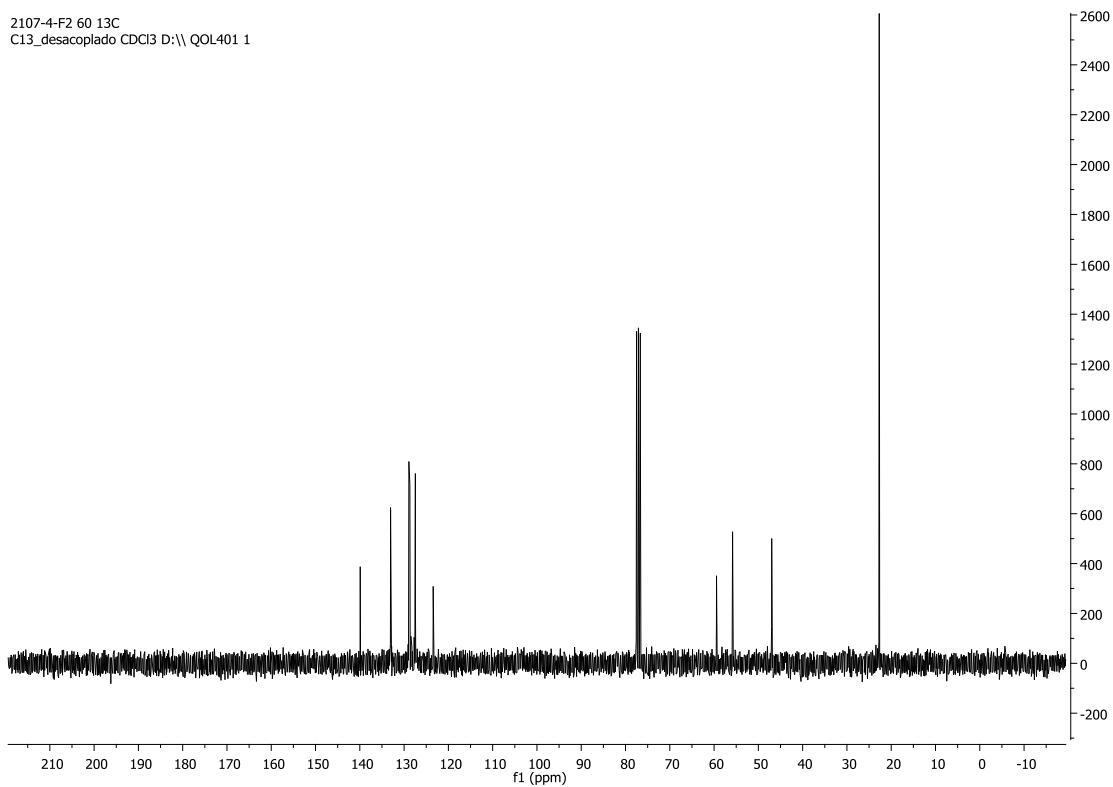
0112-6-F1 51 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



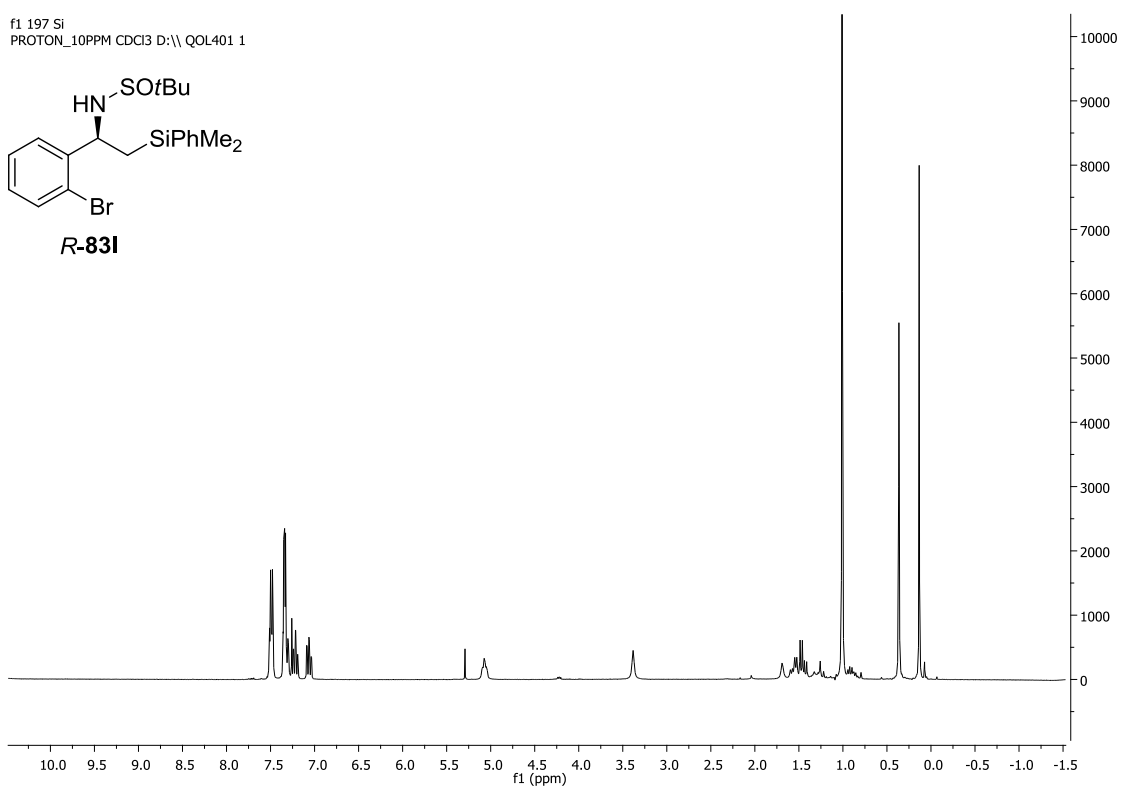
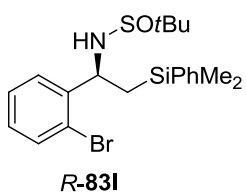
2107-4-F2 60 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



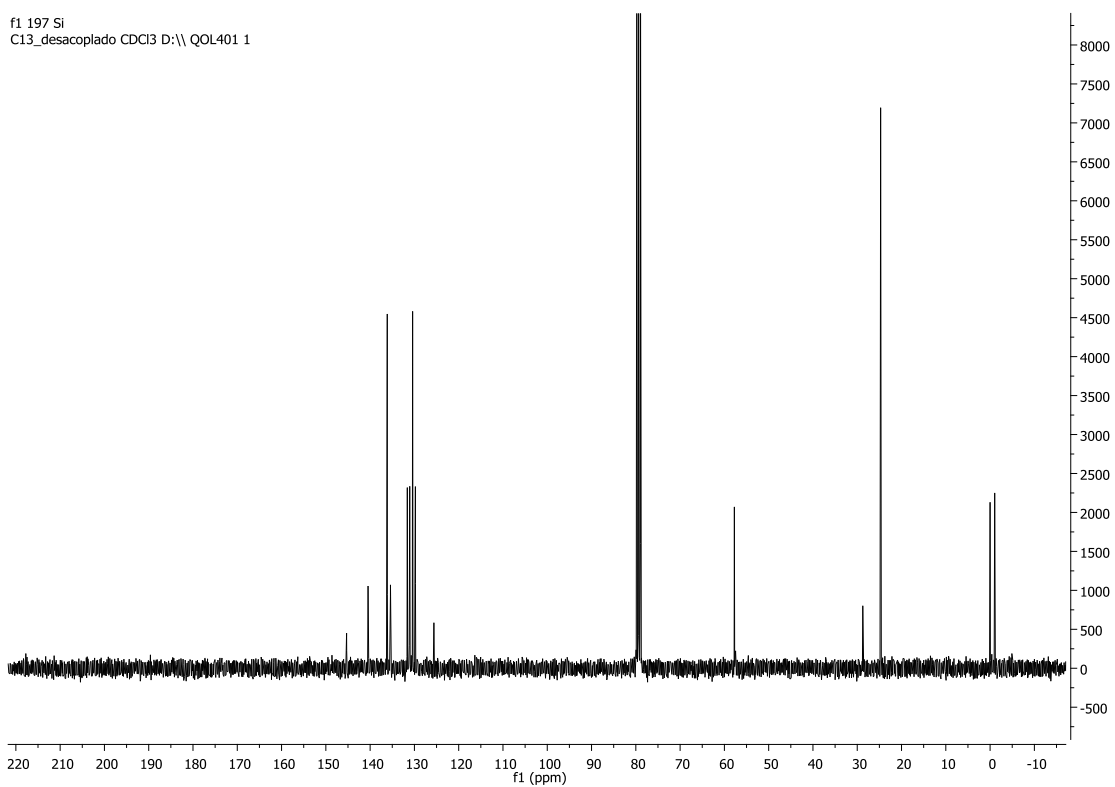
2107-4-F2 60 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



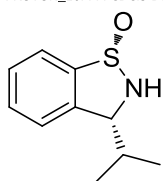
f1 197 Si
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



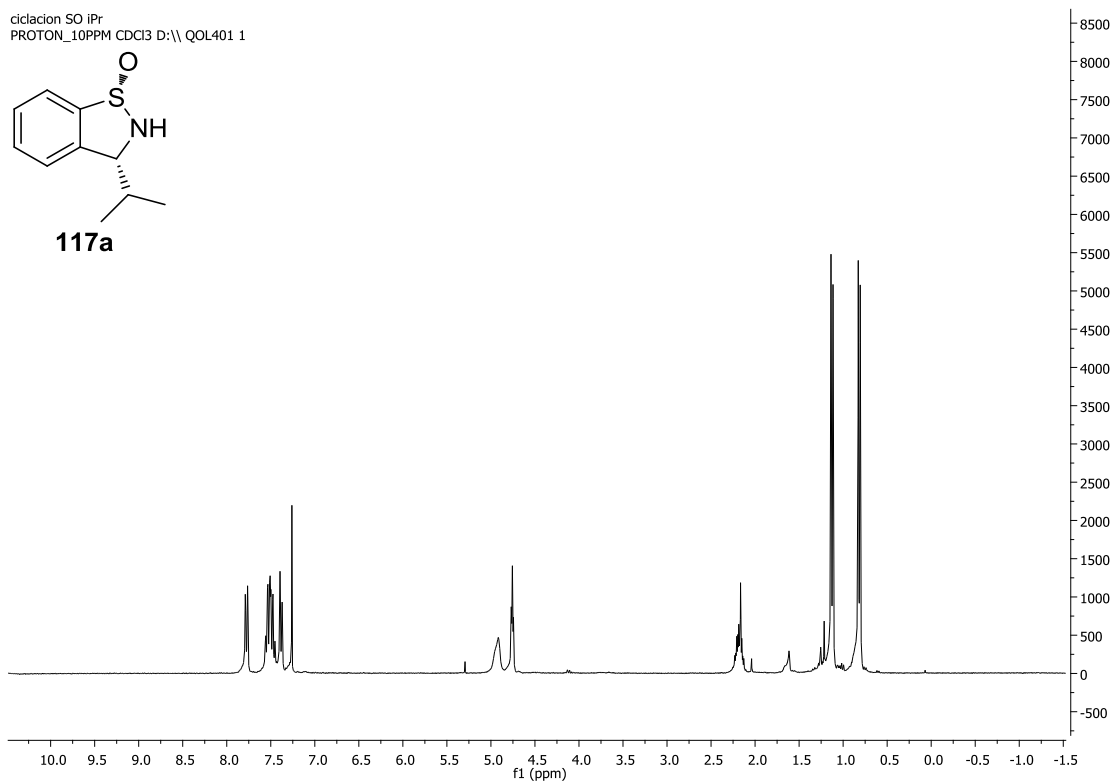
f1 197 Si
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



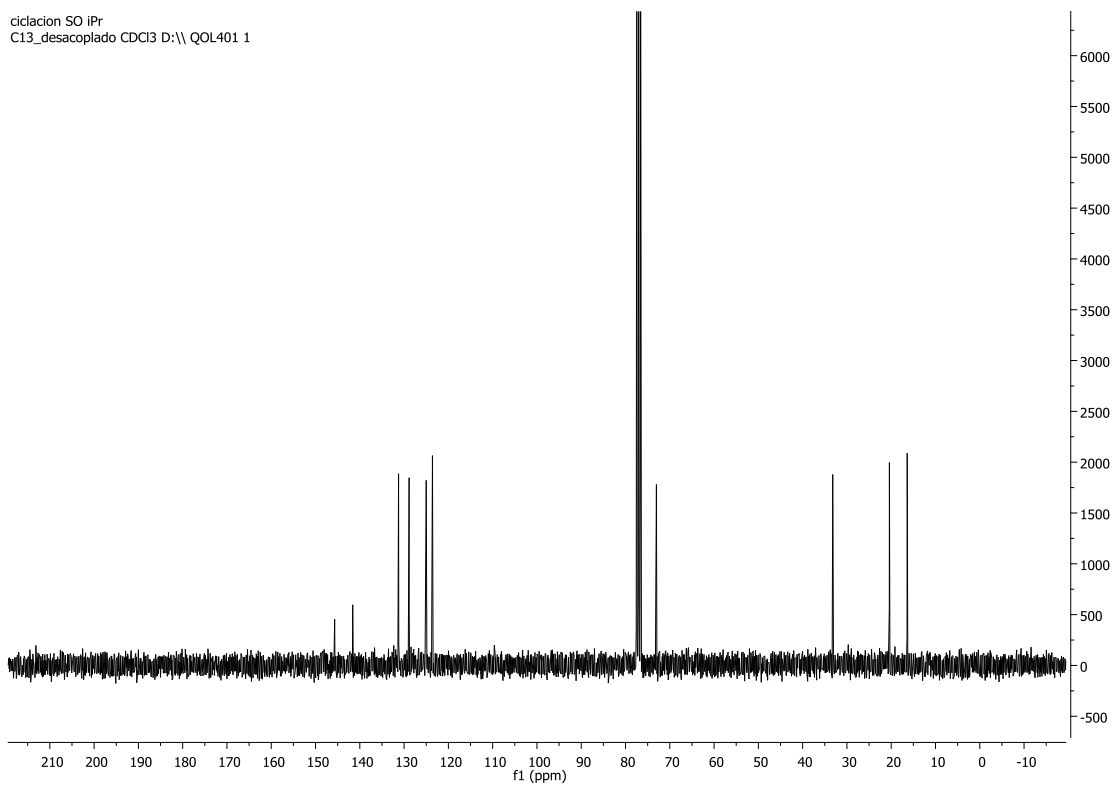
ciclacion SO IPr
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



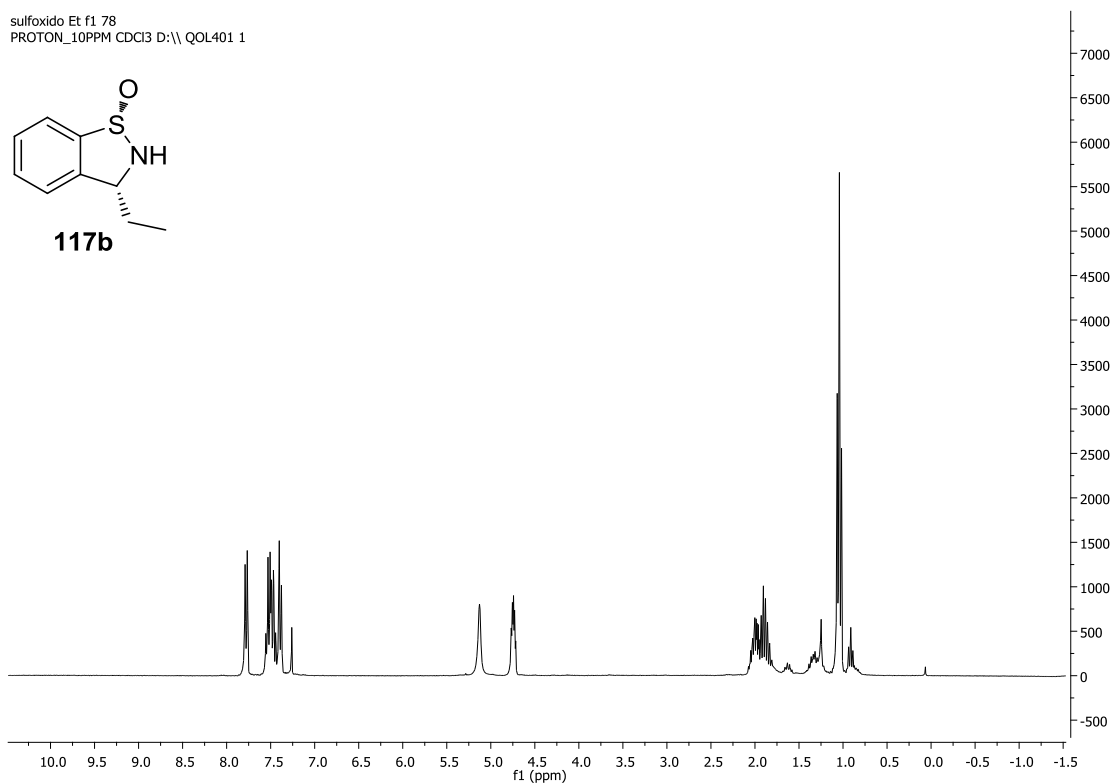
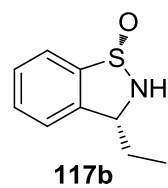
117a



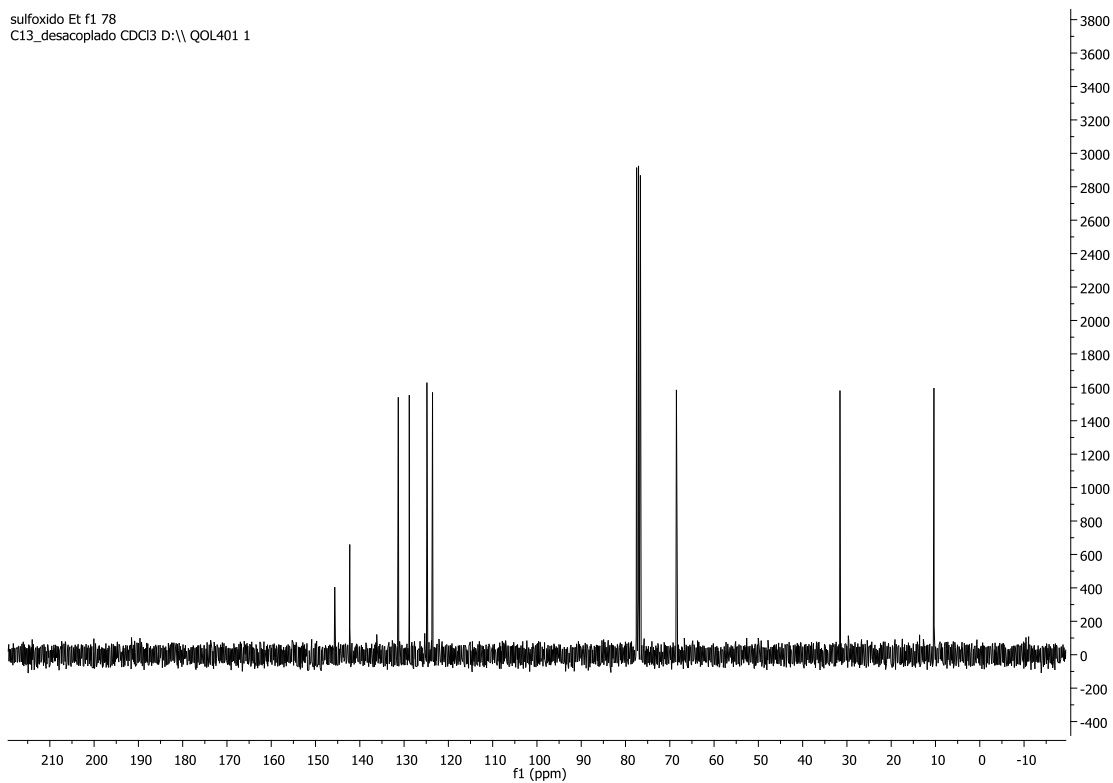
ciclacion SO IPr
 C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



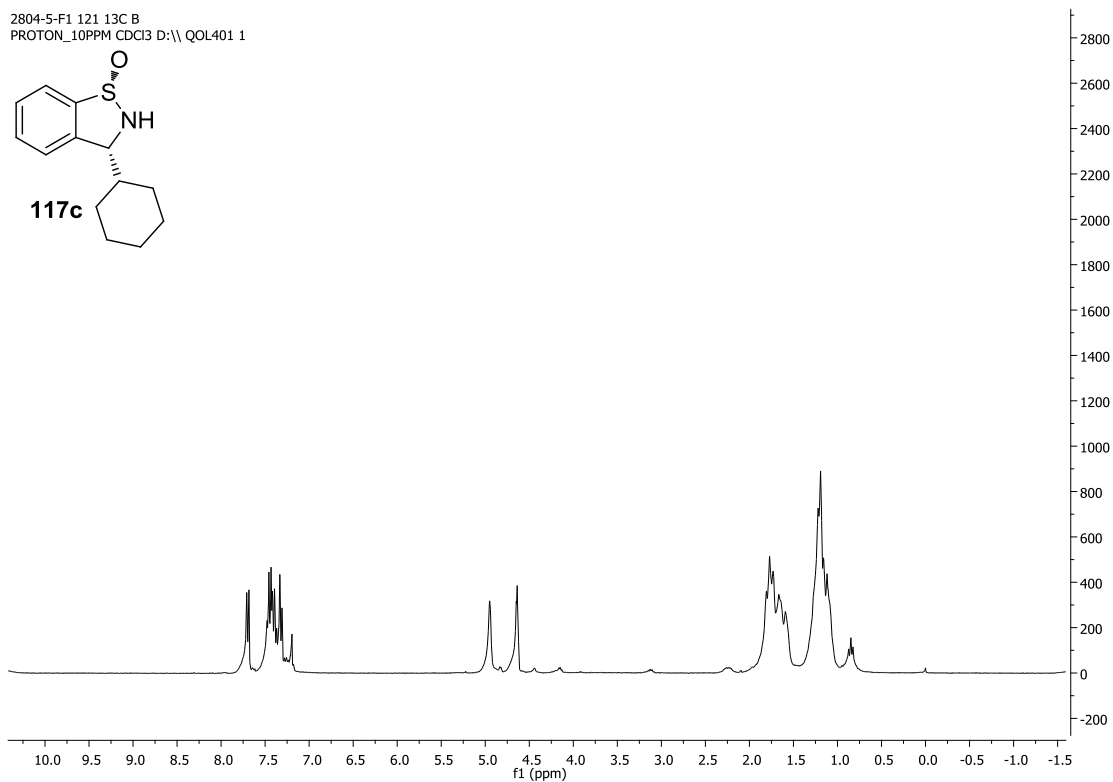
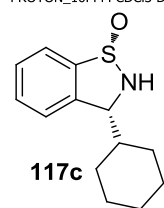
sulfoxido Et f1 78
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



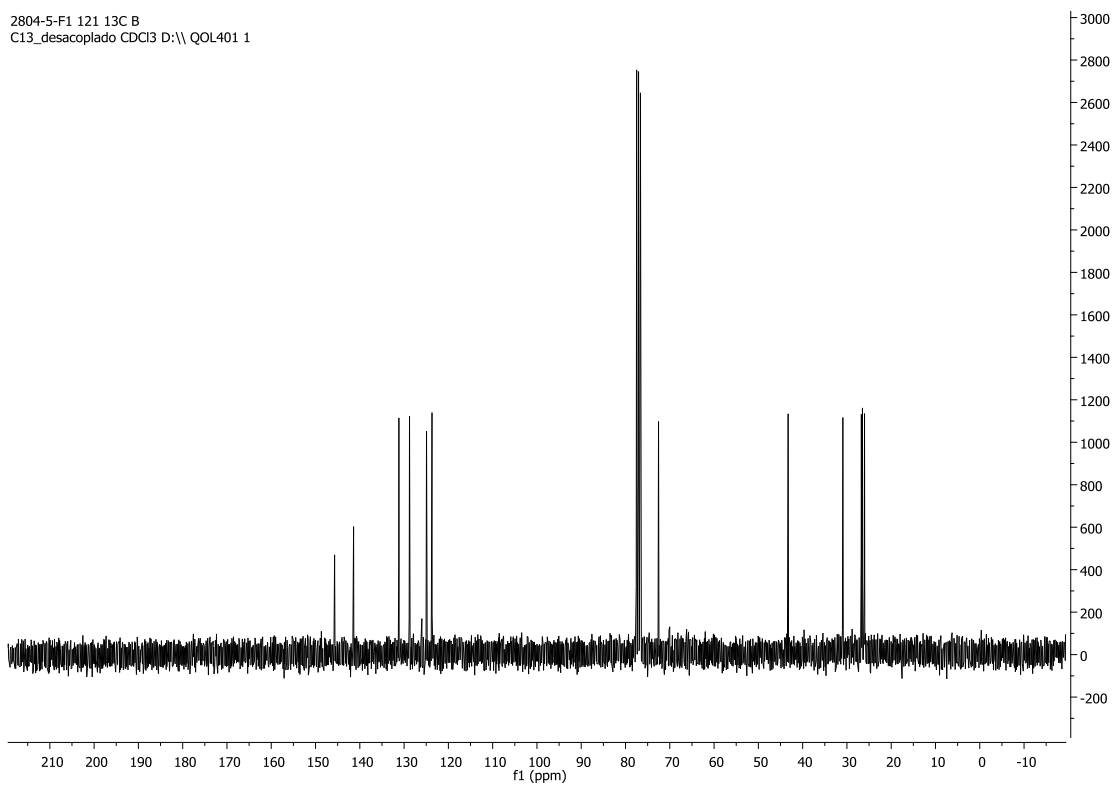
sulfoxido Et f1 78
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



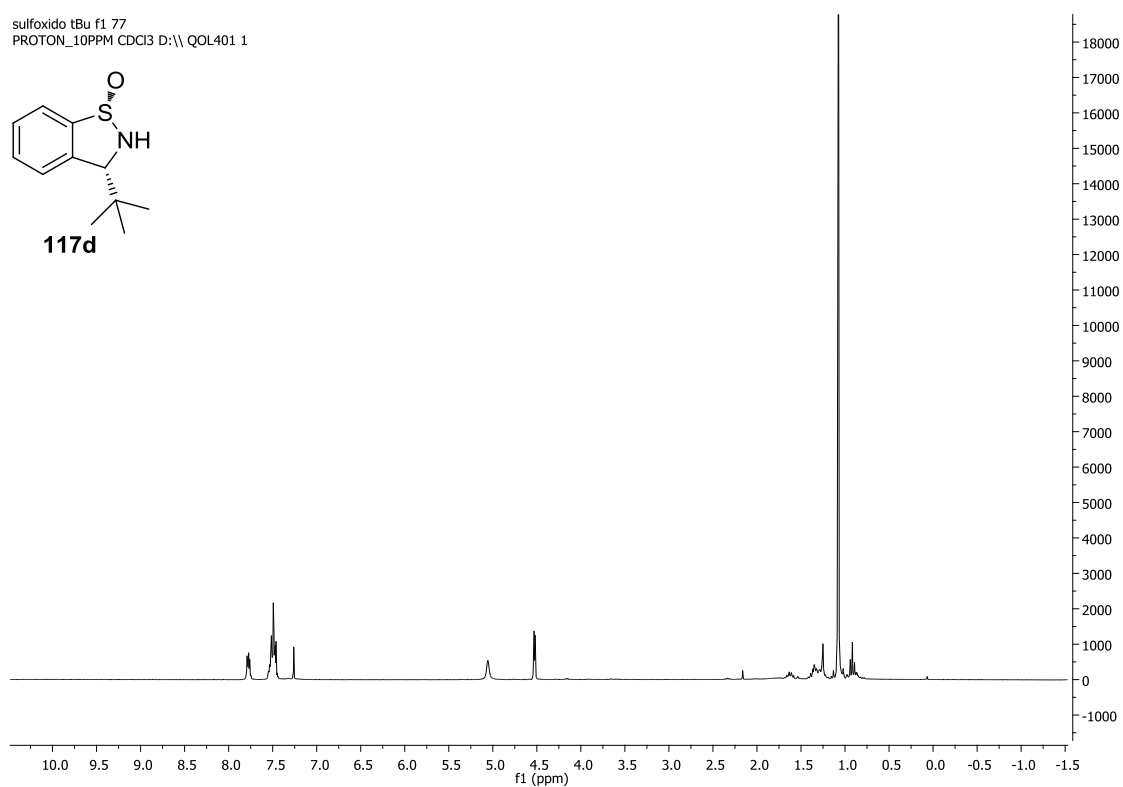
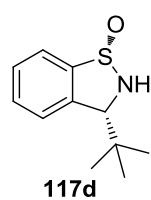
2804-5-F1 121 13C B
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



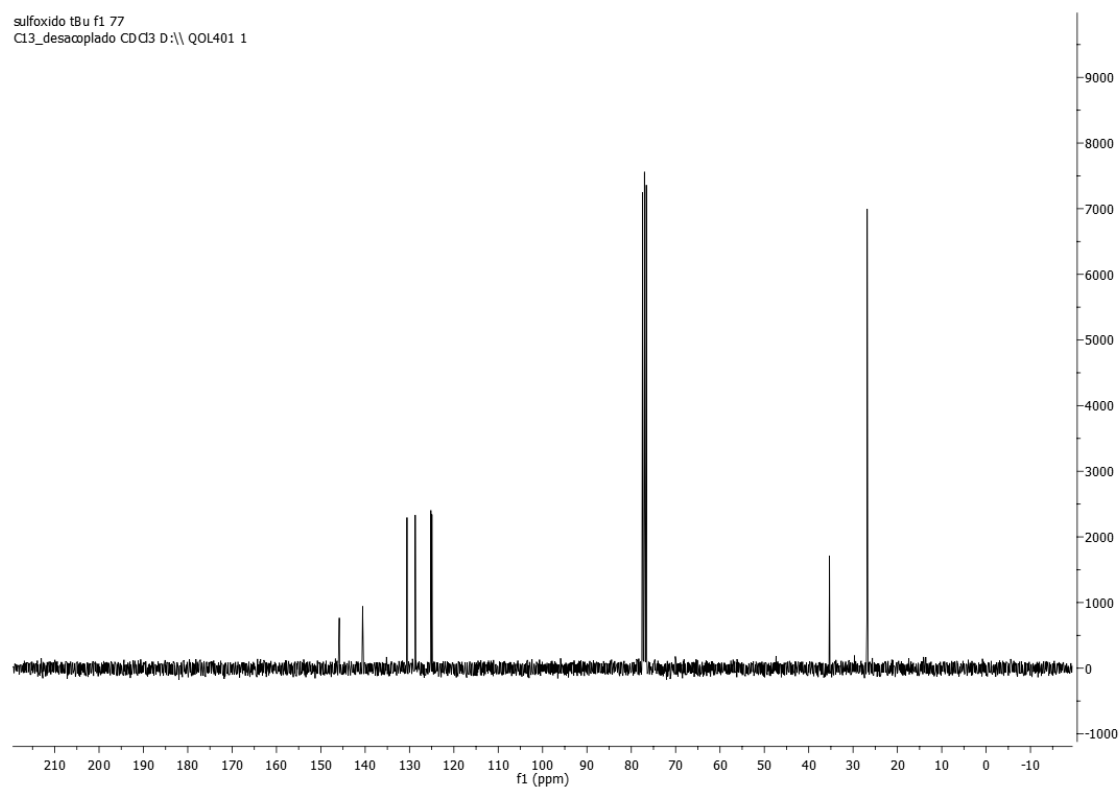
2804-5-F1 121 13C B
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



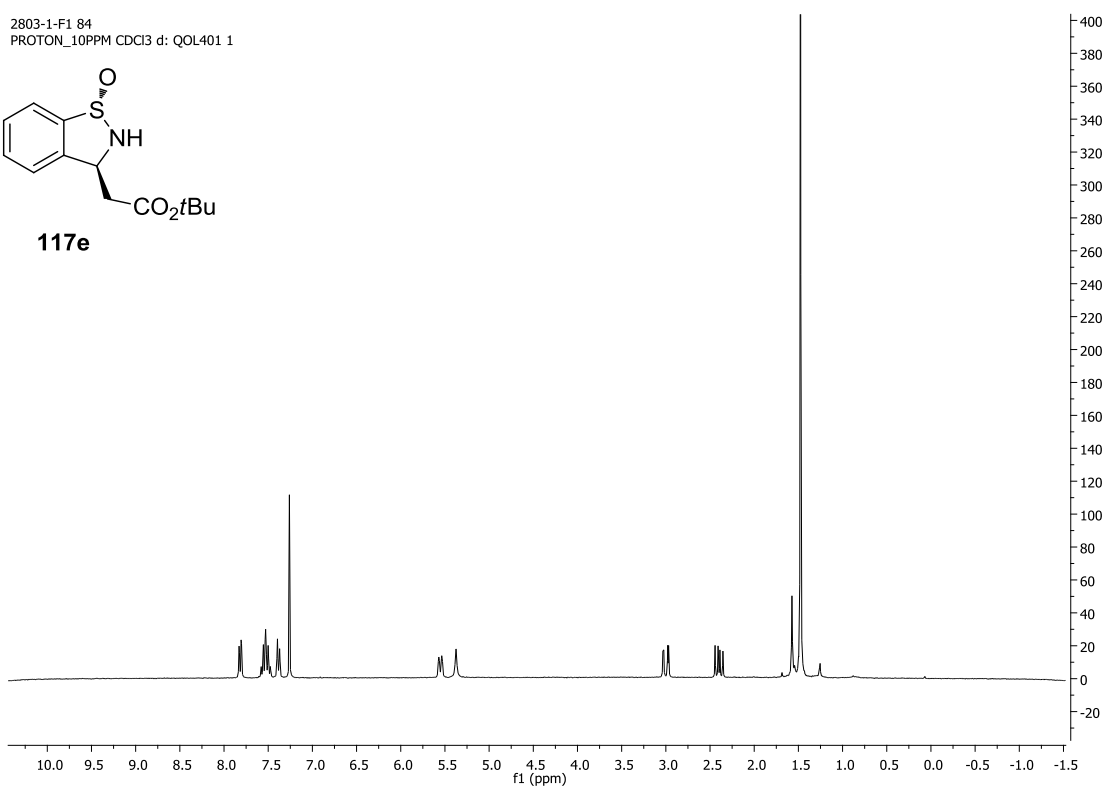
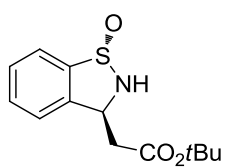
sulfoxido tBu f1 77
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



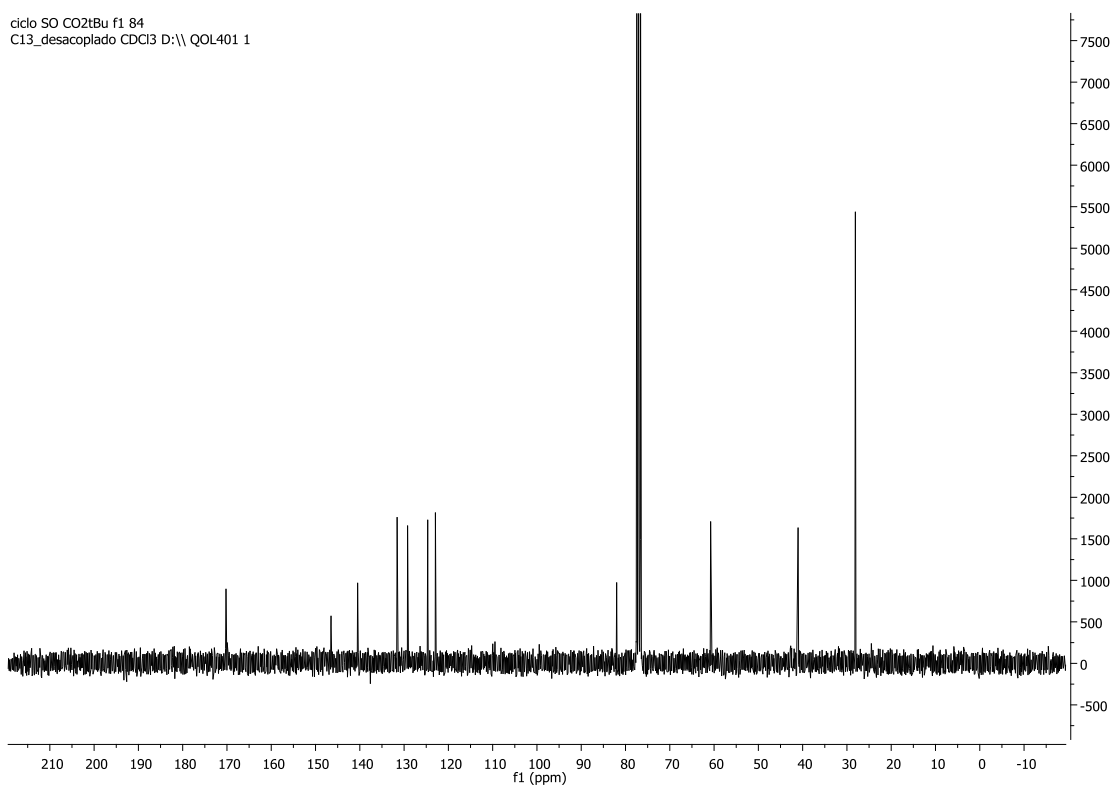
sulfoxido tBu f1 77
Cl3_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



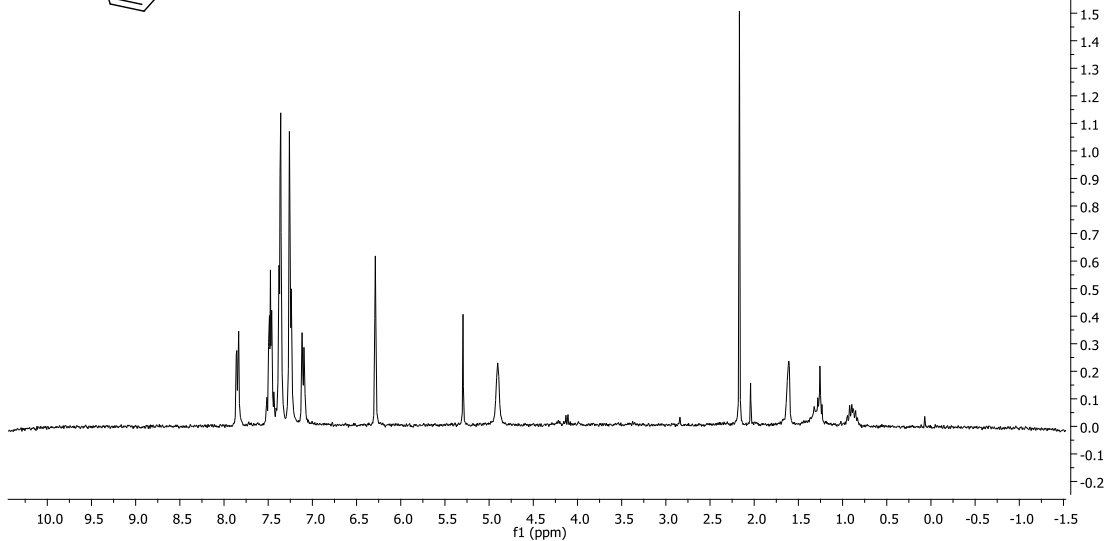
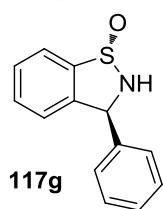
2803-1-F1 84
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



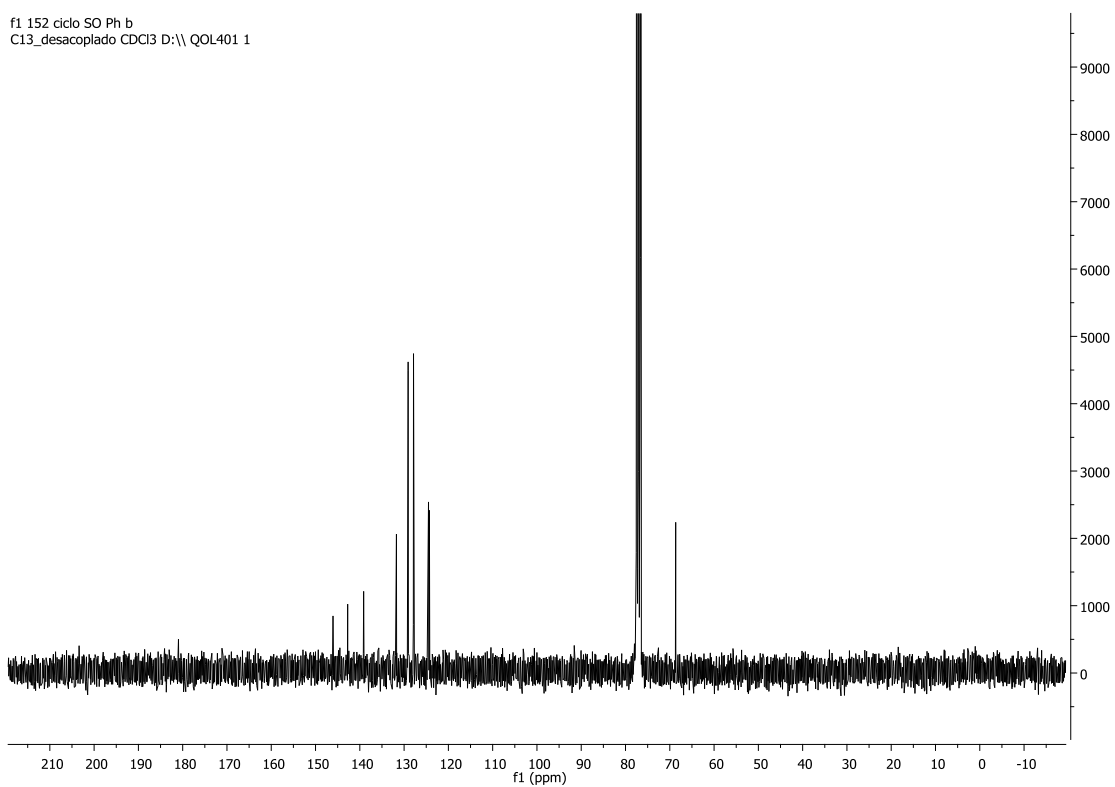
ciclo SO CO₂tBu f1 84
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



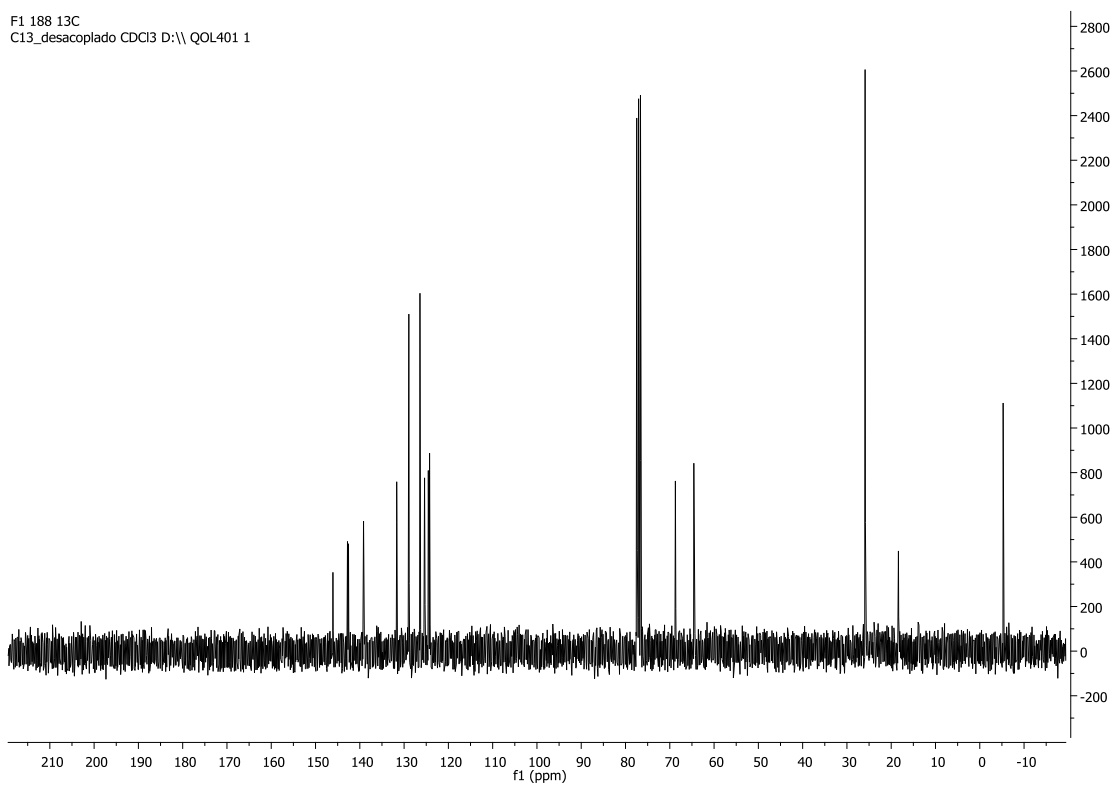
1705-4-F1 150
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



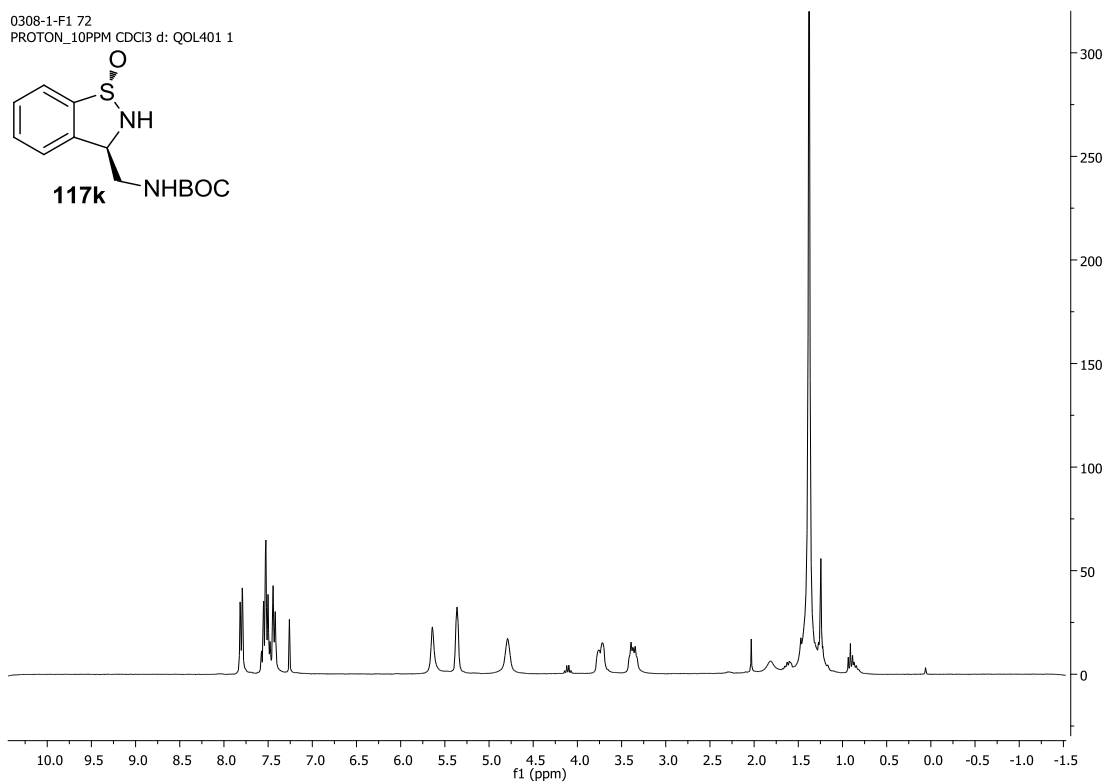
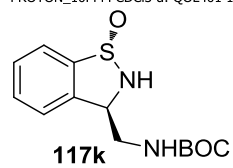
f1 152 ciclo SO Ph b
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



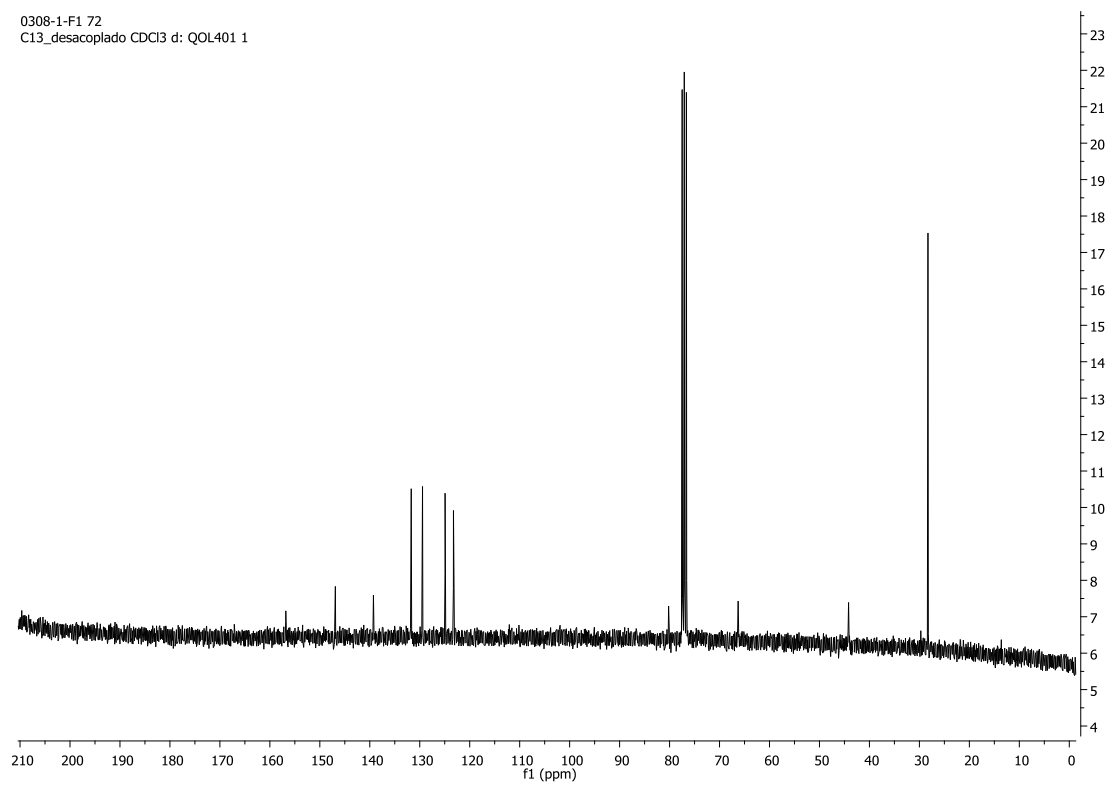
117h

C[Si](C)(C)OC[C@H]1N[C@@H]2Cc3ccccc3S(=O)(=O)c3ccccc32C1

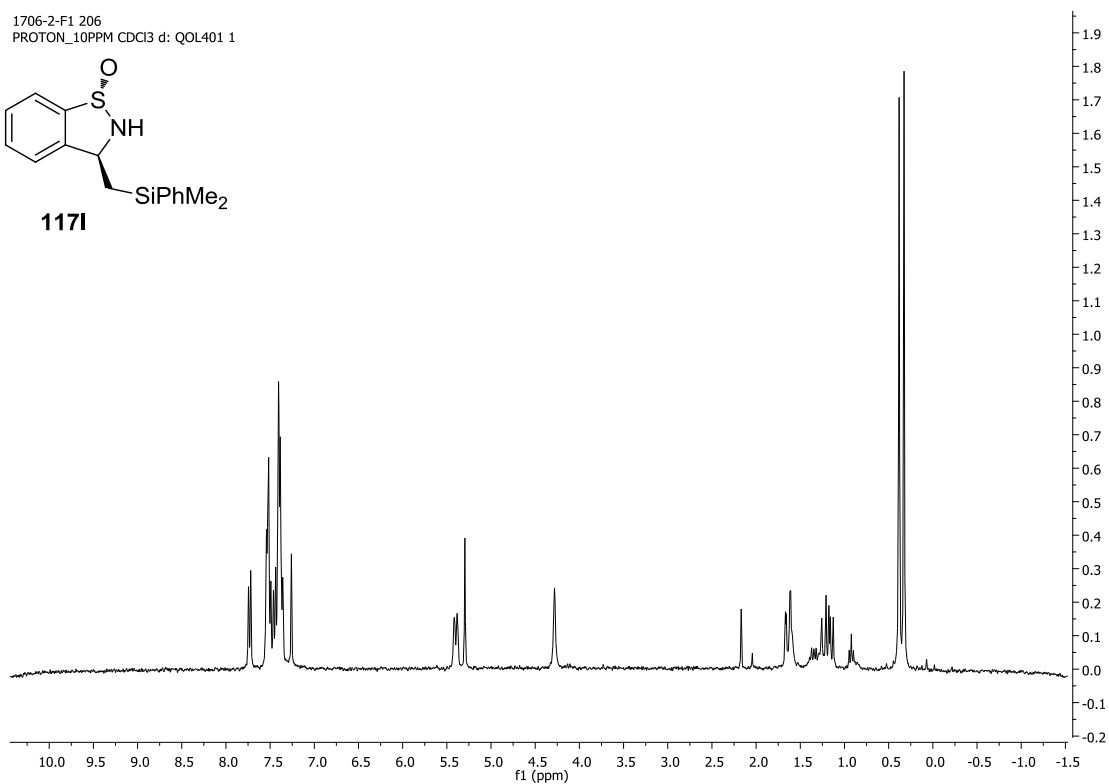
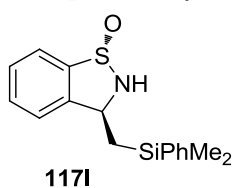
0308-1-F1 72
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



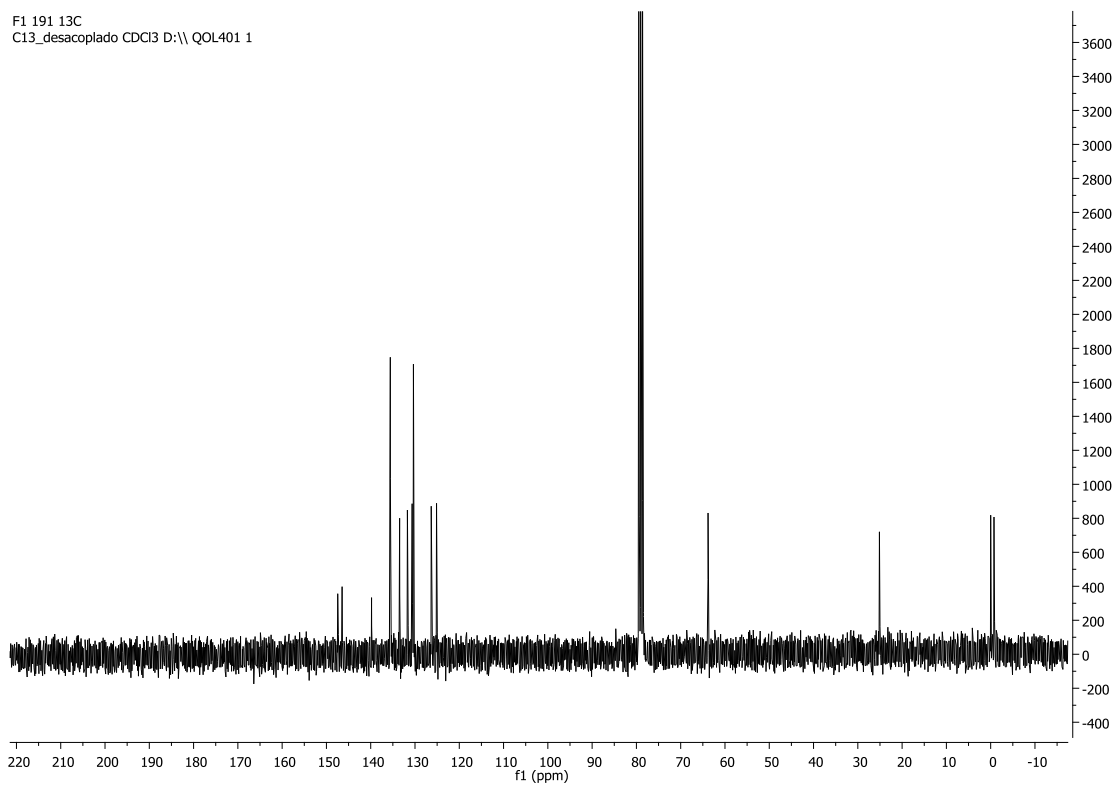
0308-1-F1 72
C13_desacoplado CDCl3 d: QOL401 1



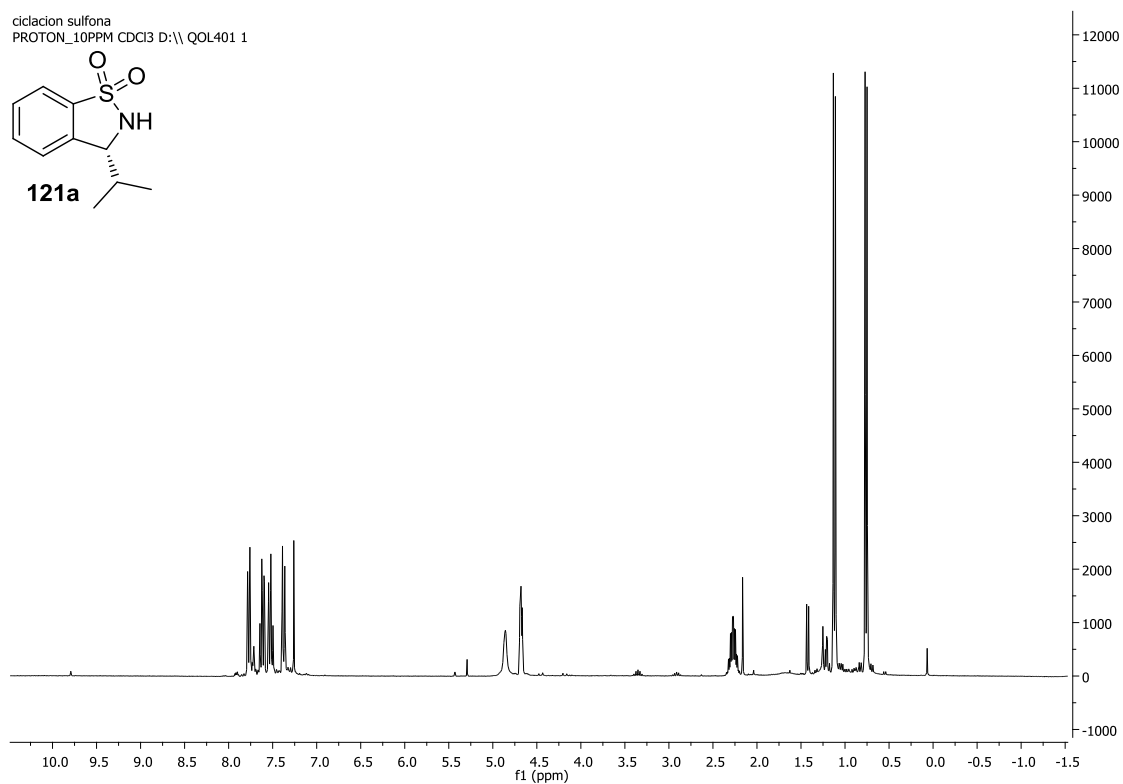
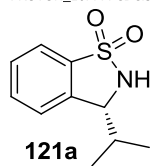
1706-2-F1 206
PROTON_10PPM CDCl3 d: QOL401 1



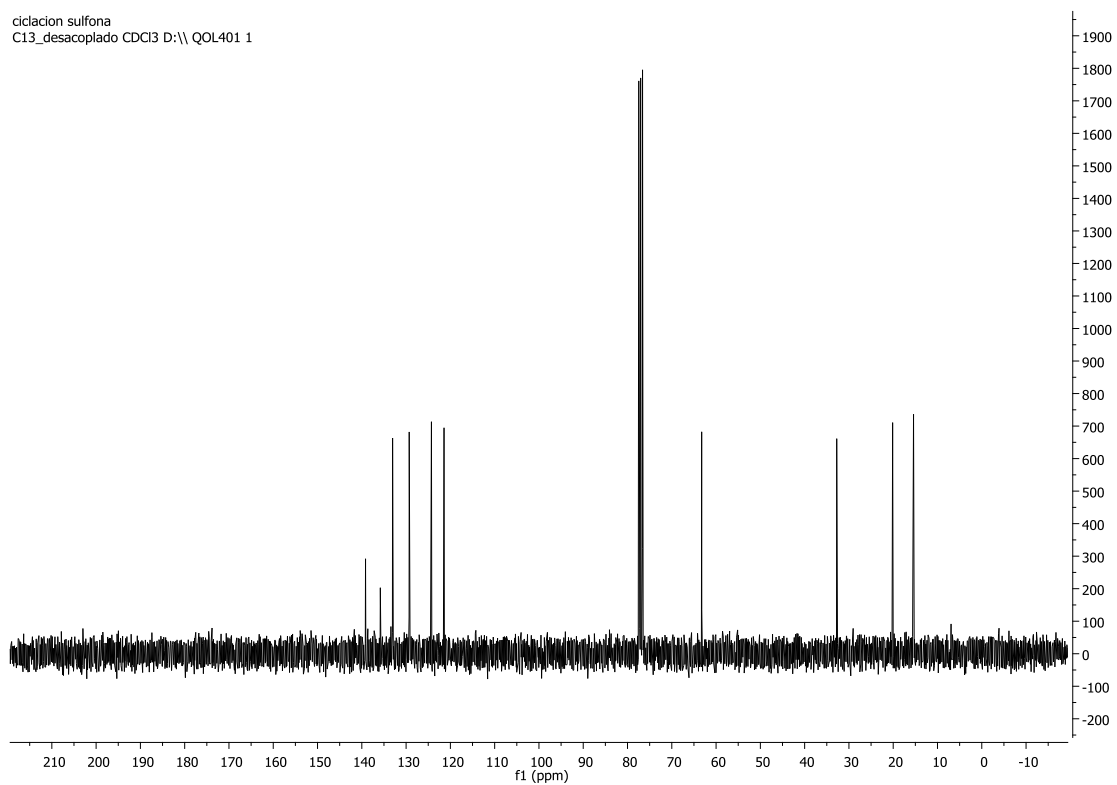
F1 191 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



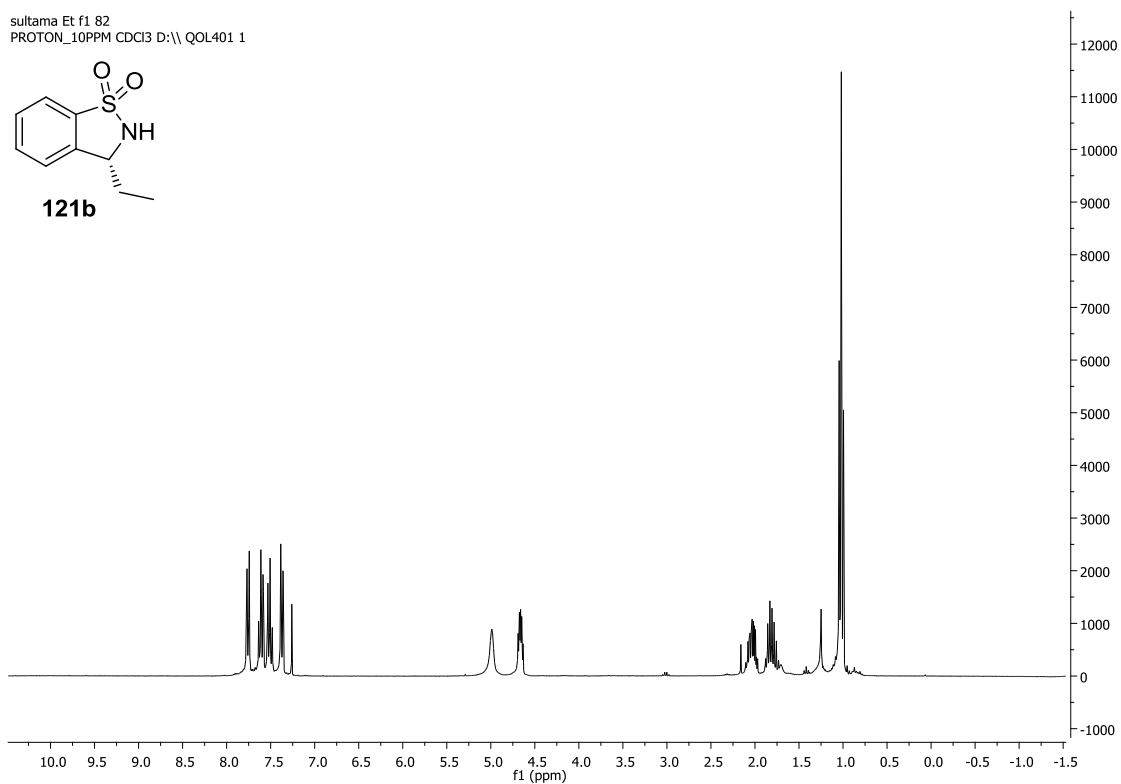
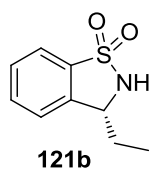
ciclacion sulfona
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



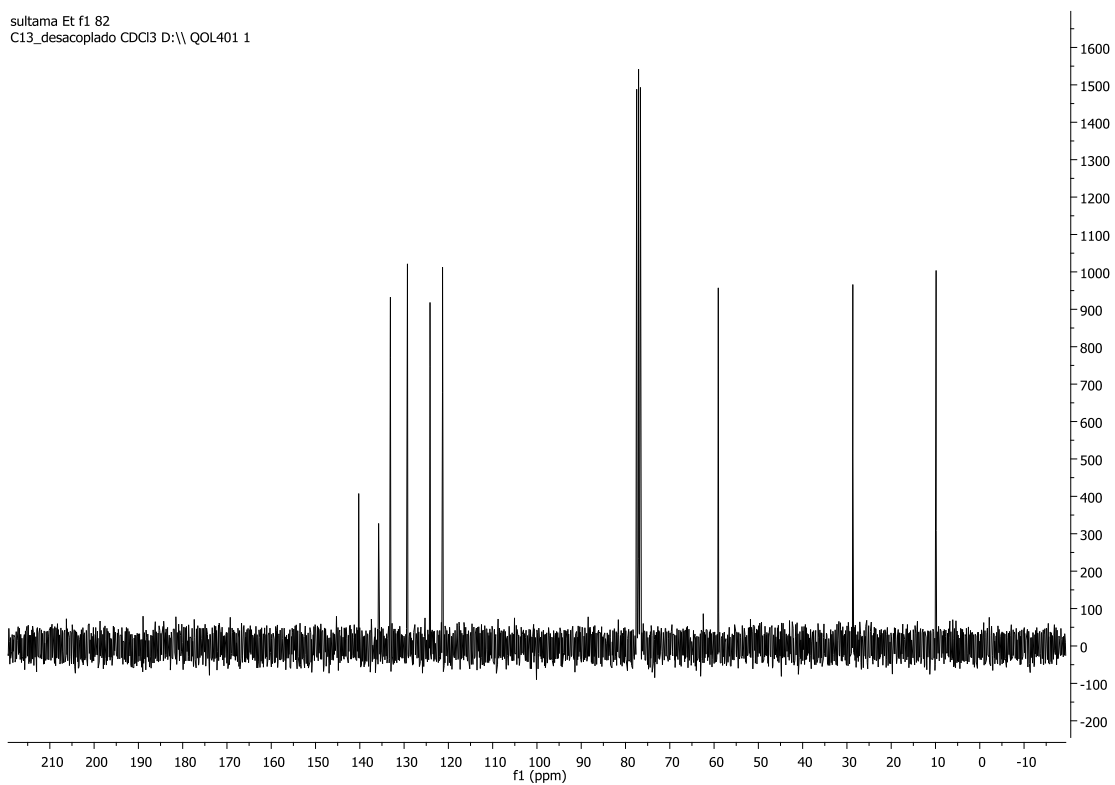
ciclacion sulfona
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



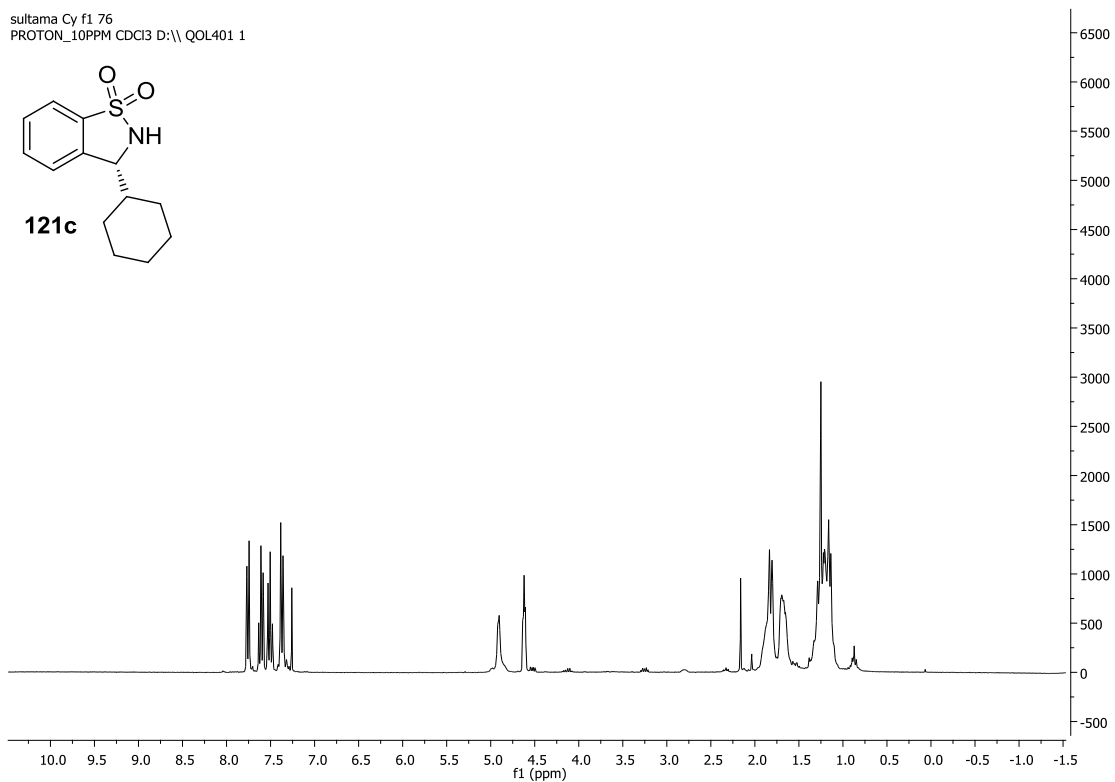
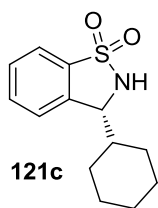
sultama Et f1.82
PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



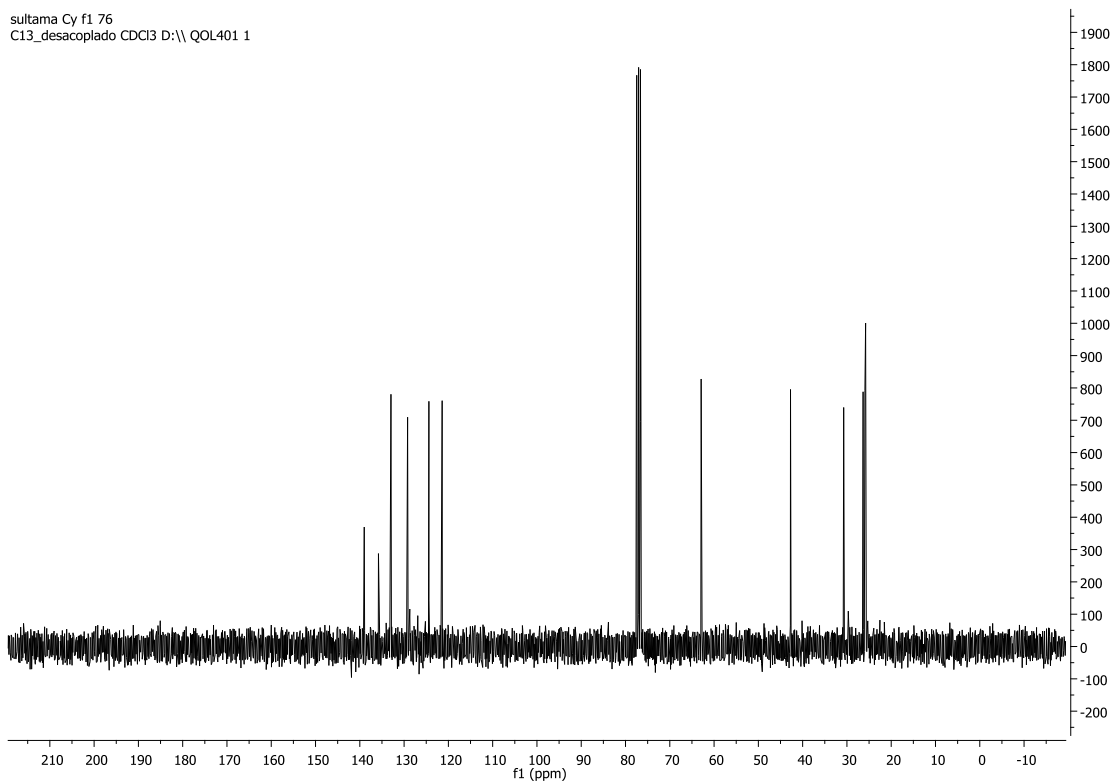
sultama Et f1.82
C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



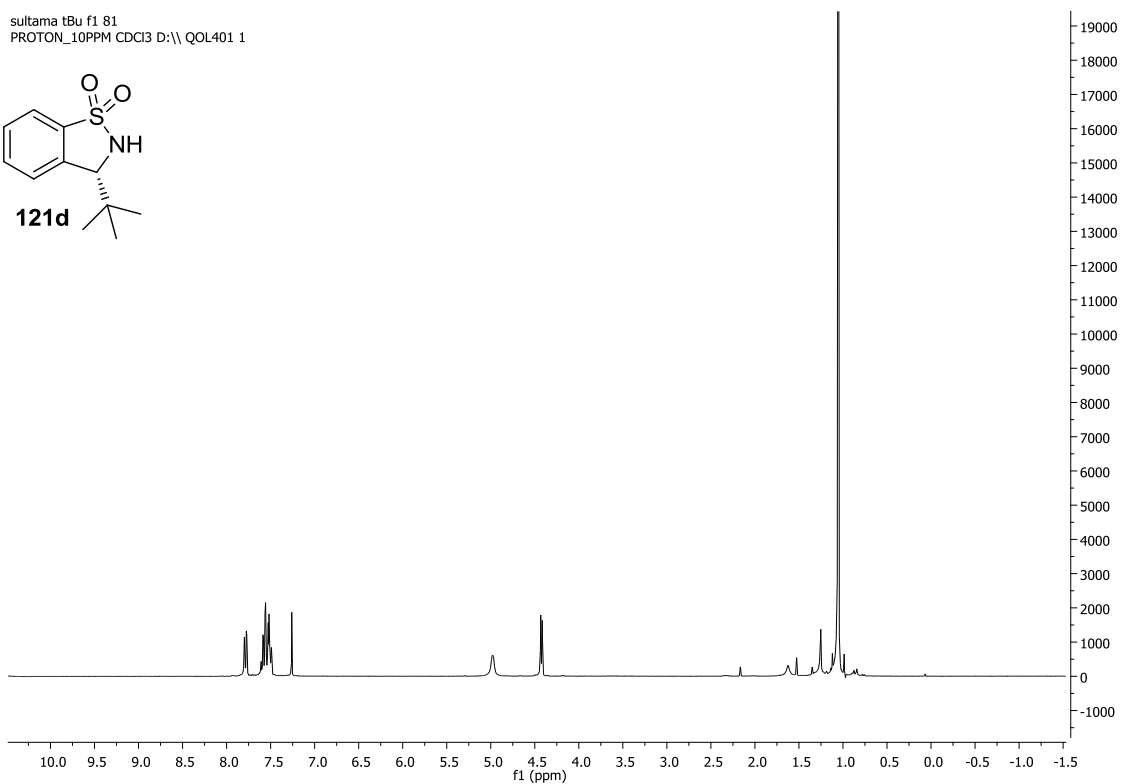
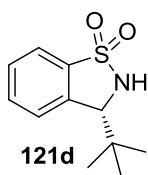
sultama Cy f1 76
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



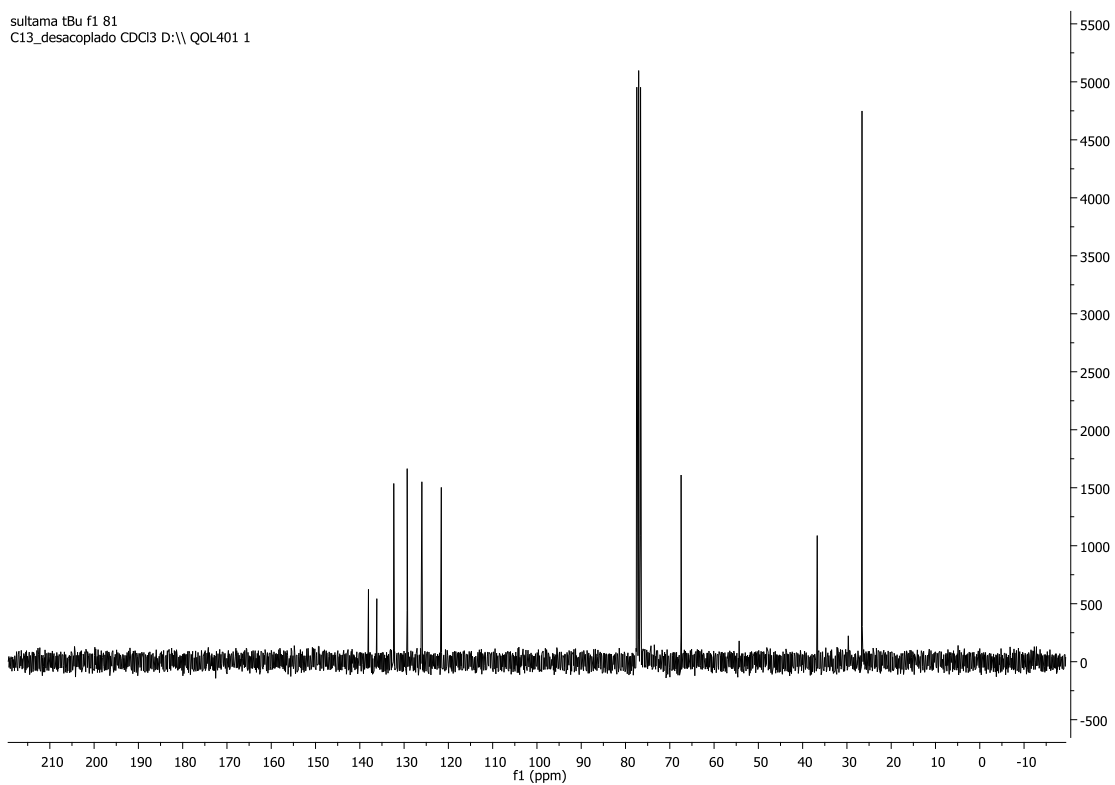
sultama Cy f1 76
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



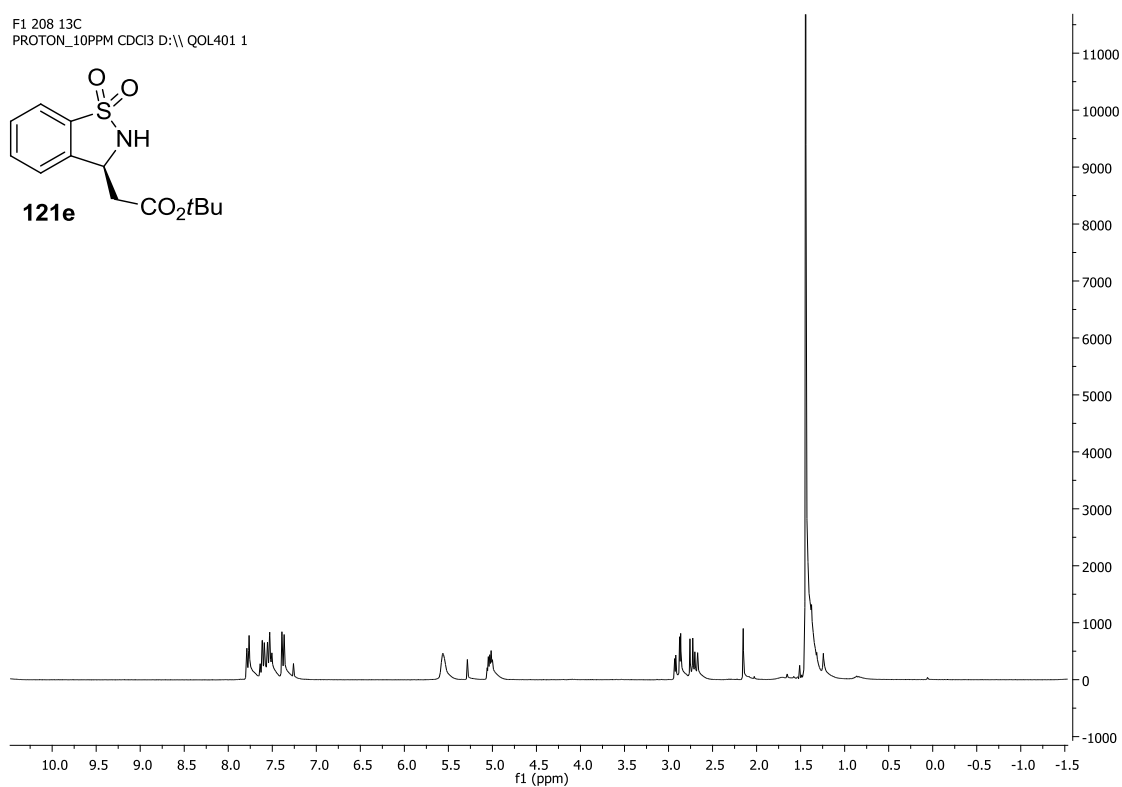
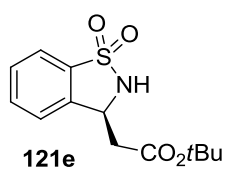
sultama tBu f1 81
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



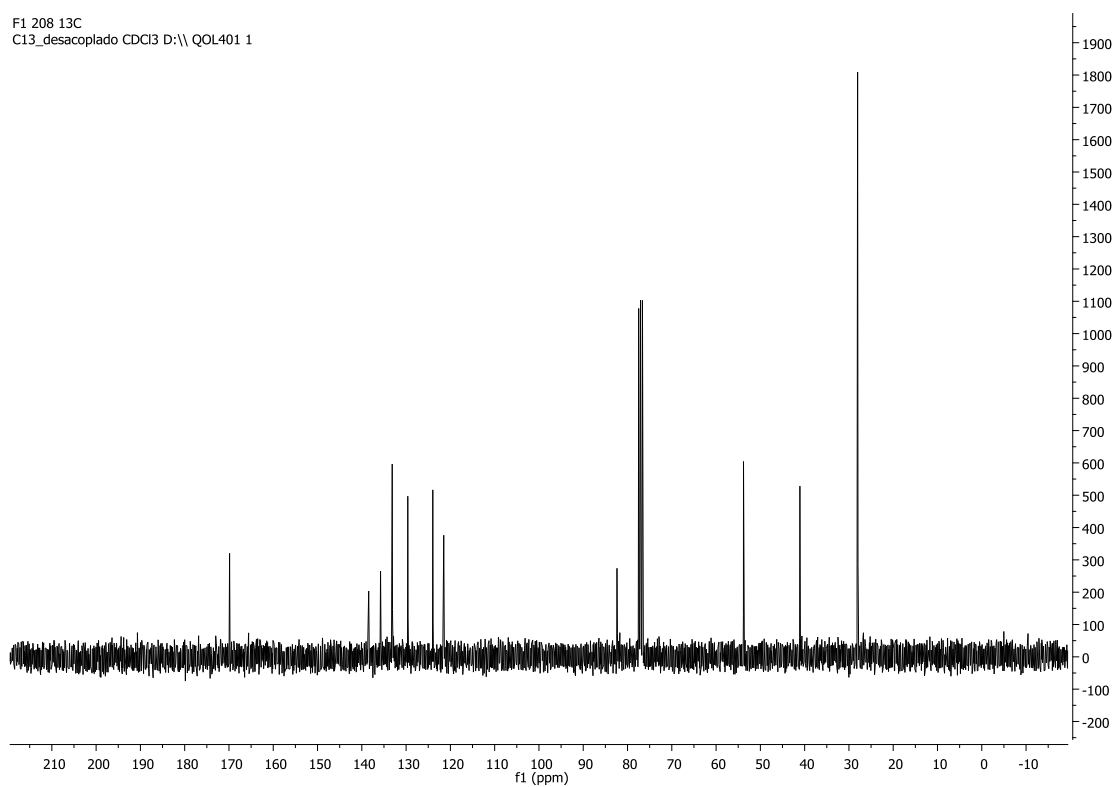
sultama tBu f1 81
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1

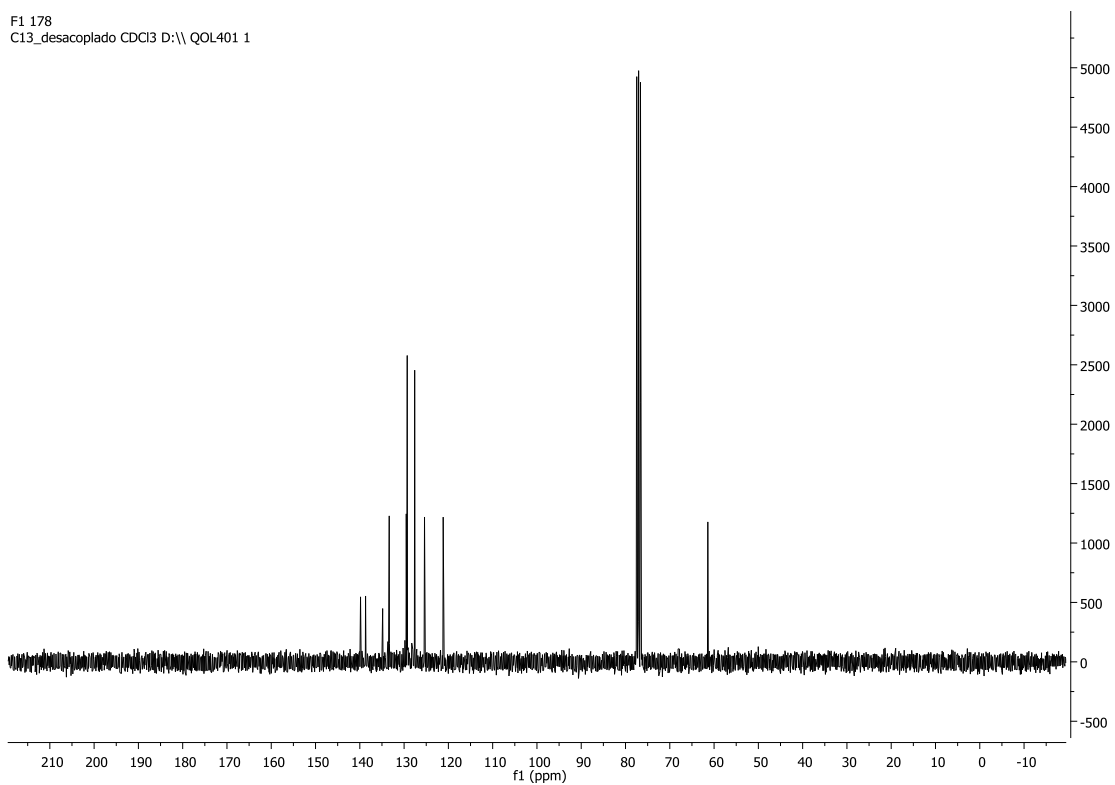
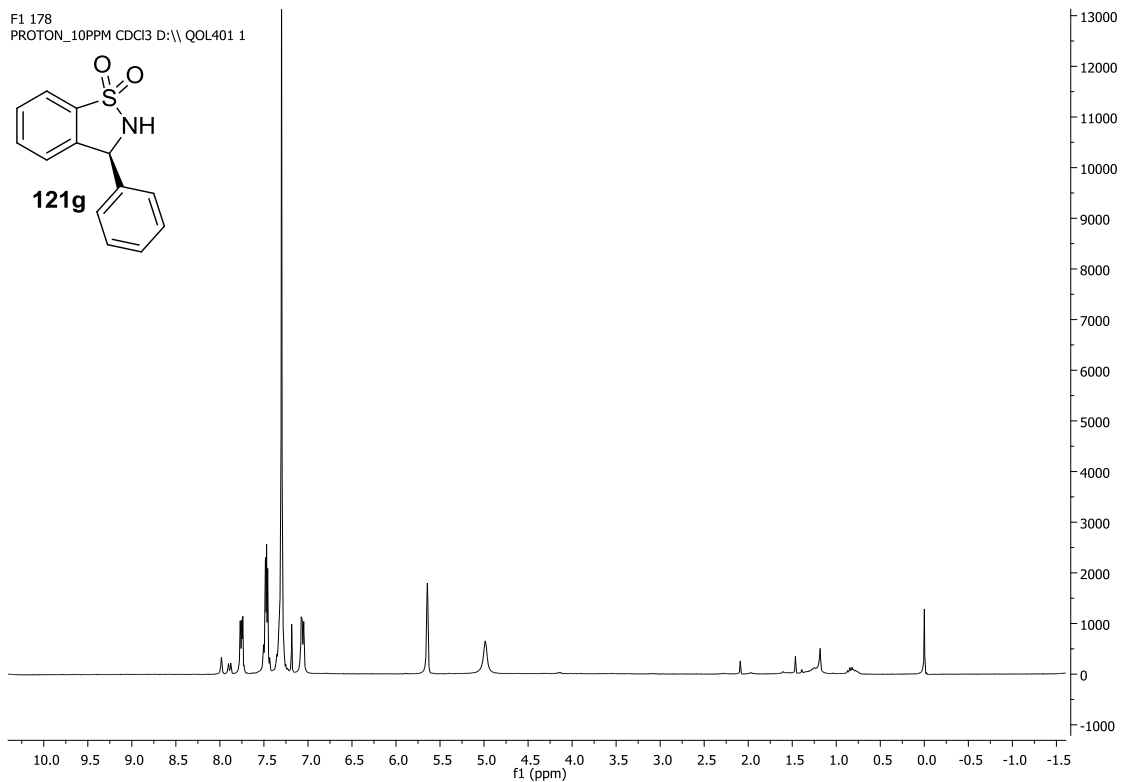


F1 208 13C
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1

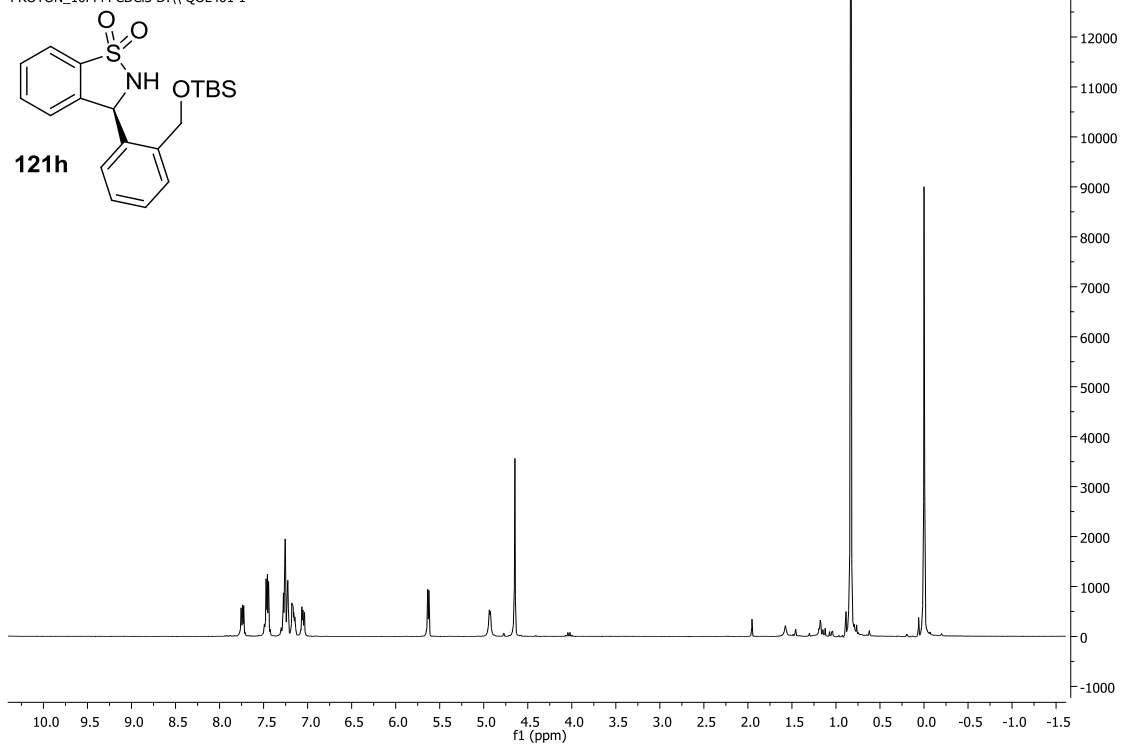


F1 208 13C
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1

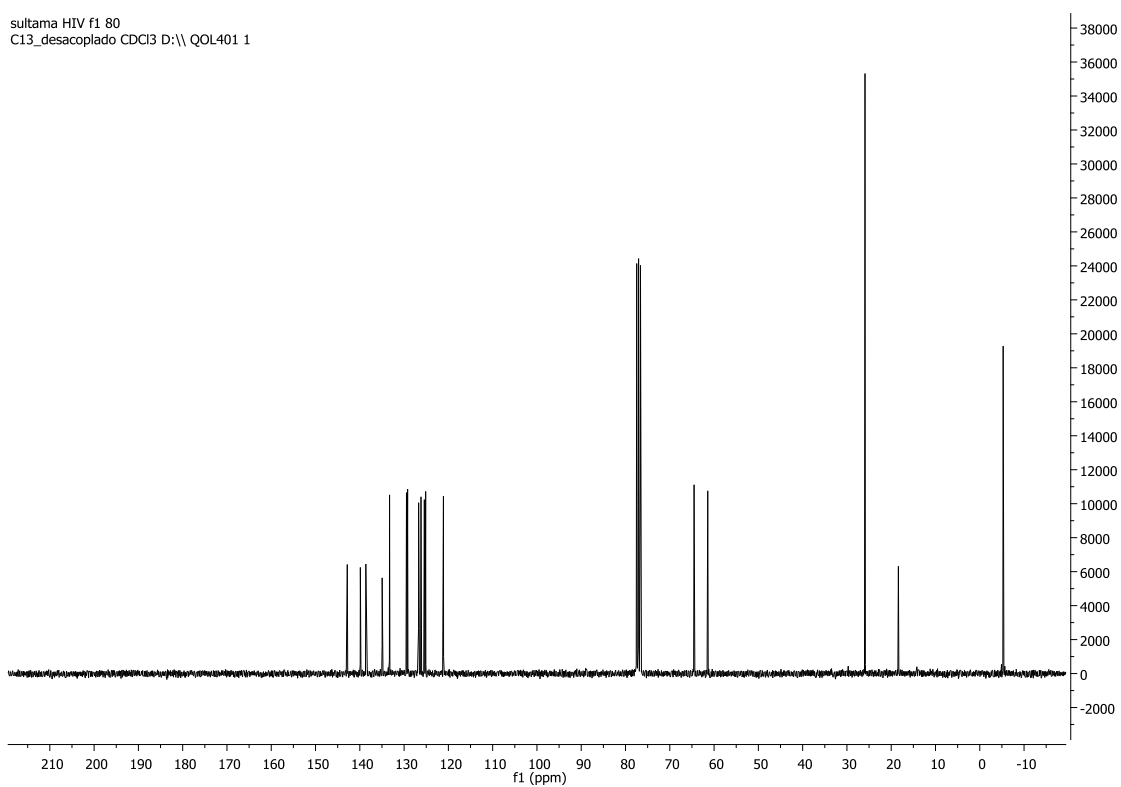




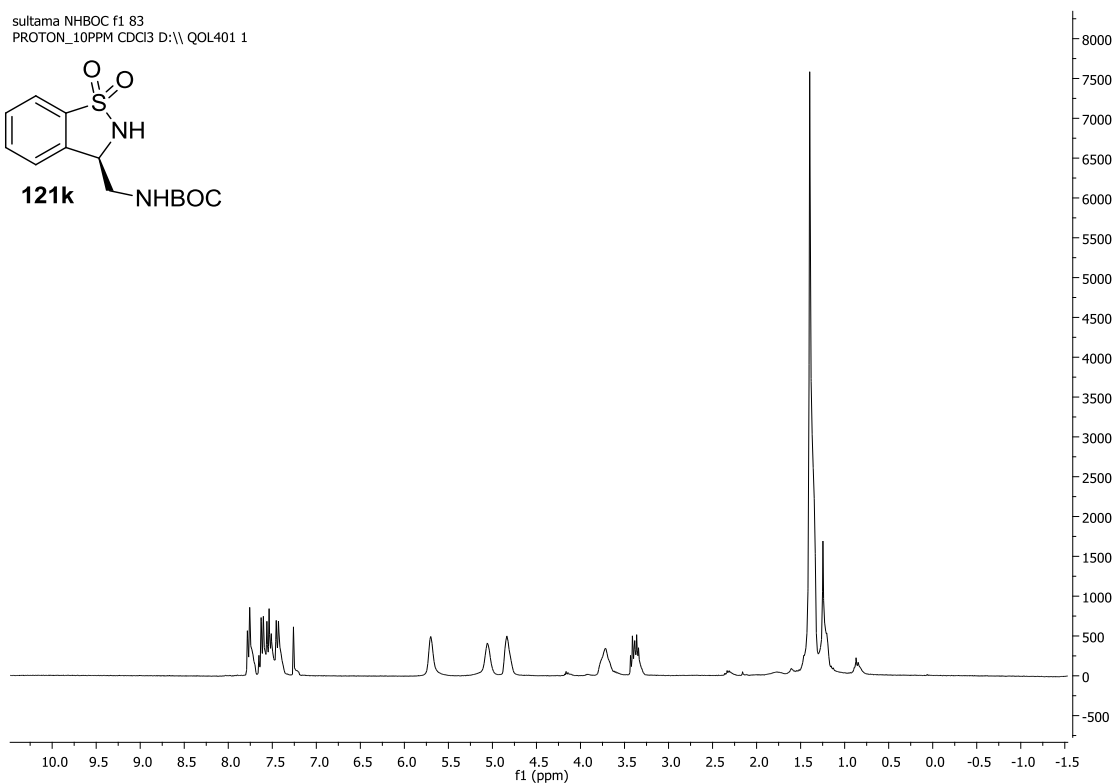
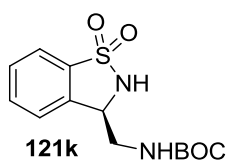
sultama HIV f1 80
 PROTON_10PPM CDCl3 D:\QOL401 1



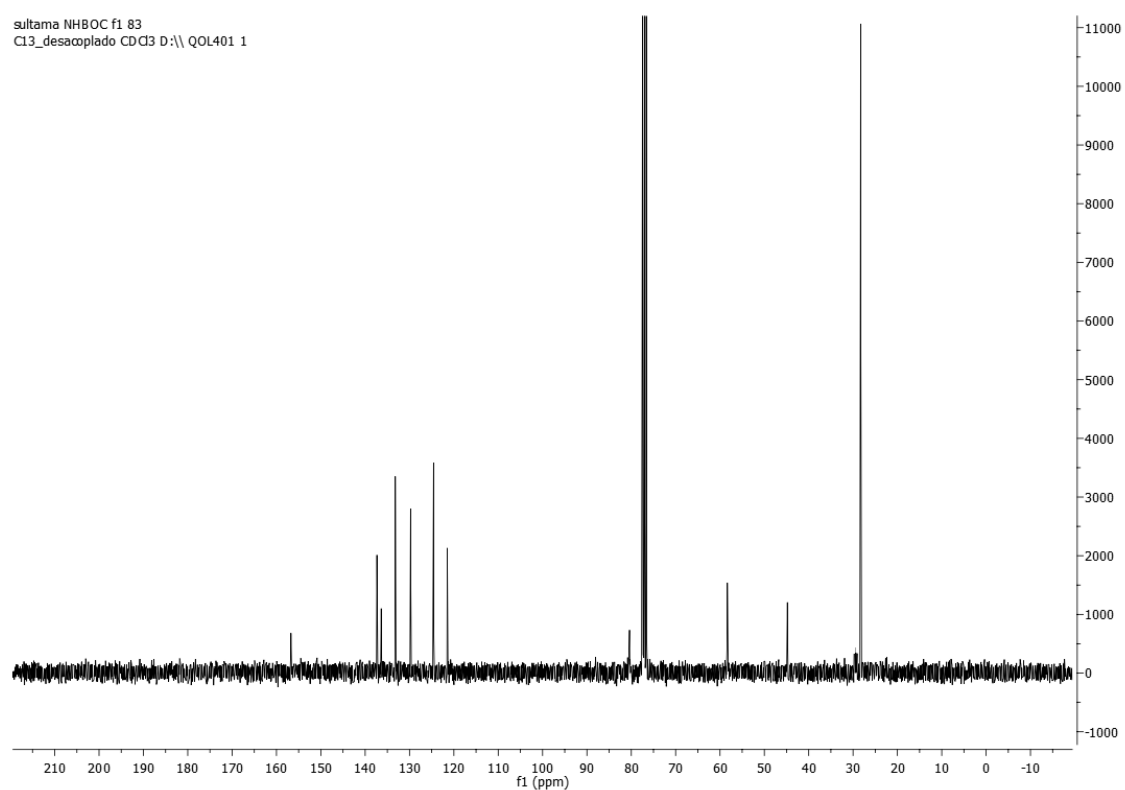
sultama HIV f1 80
 C13_desacoplado CDCl3 D:\QOL401 1



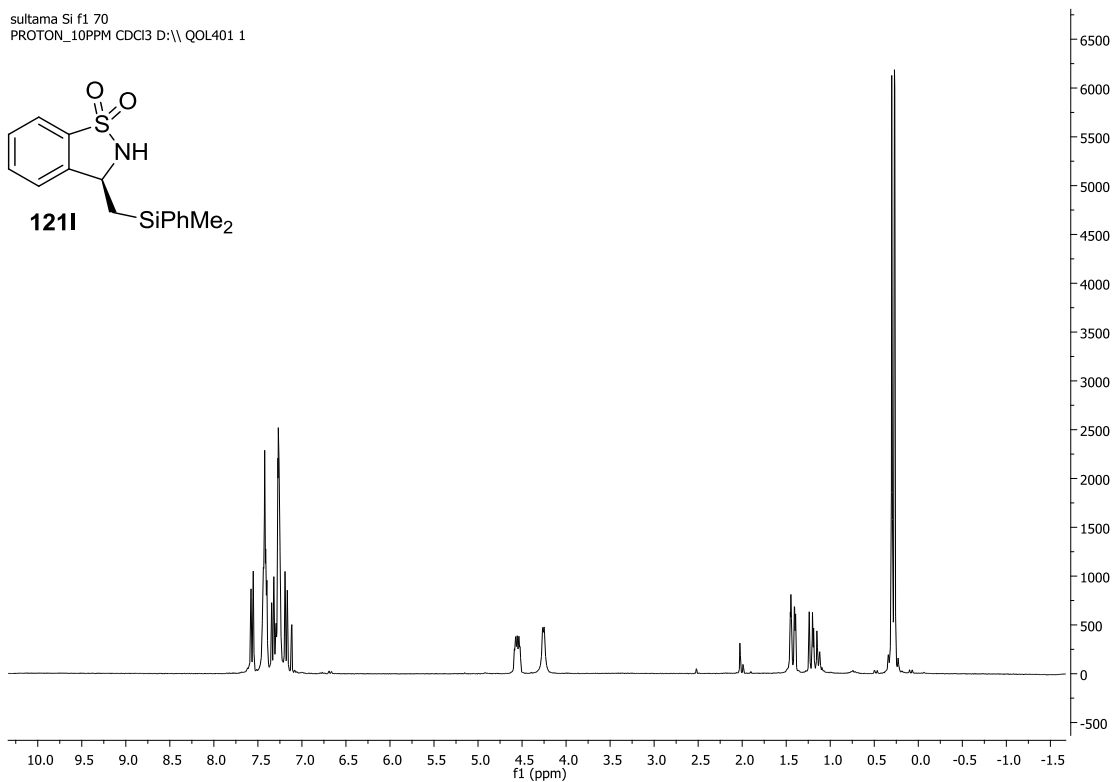
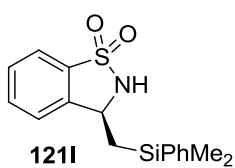
sultama NHBOC f1.83
PROTON_10PPM CDCl3 D:\\ QOL401 1



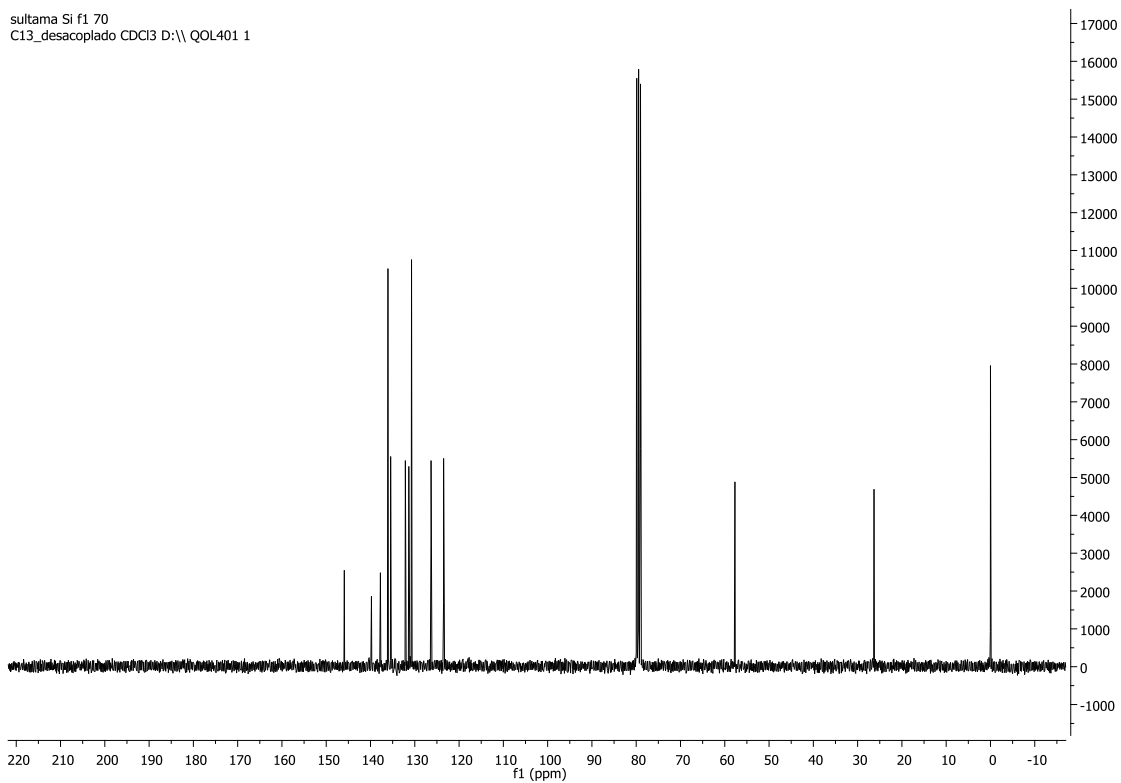
sultama NHBOC f1.83
C13_desacoplado CDCl3 D:\\ QOL401 1



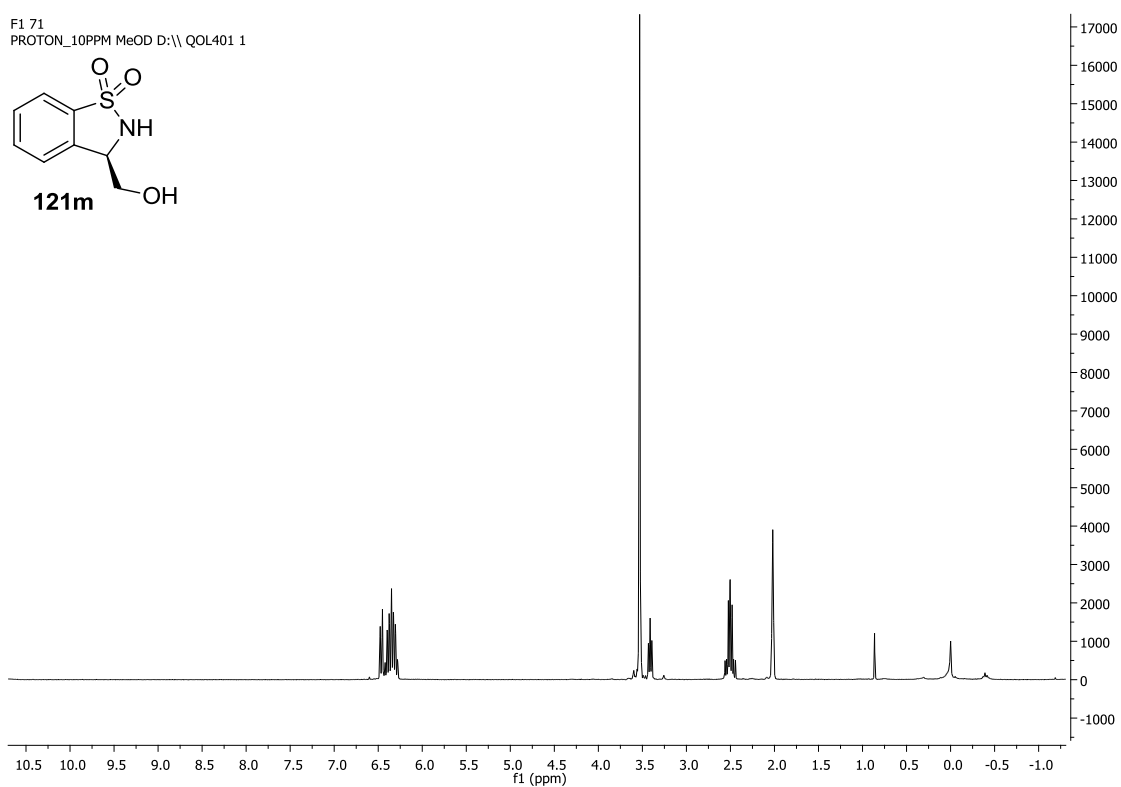
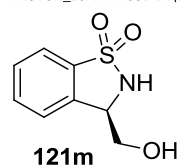
sultama Si f1 70
PROTON_10PPM CDCl3 D:\ QOL401 1



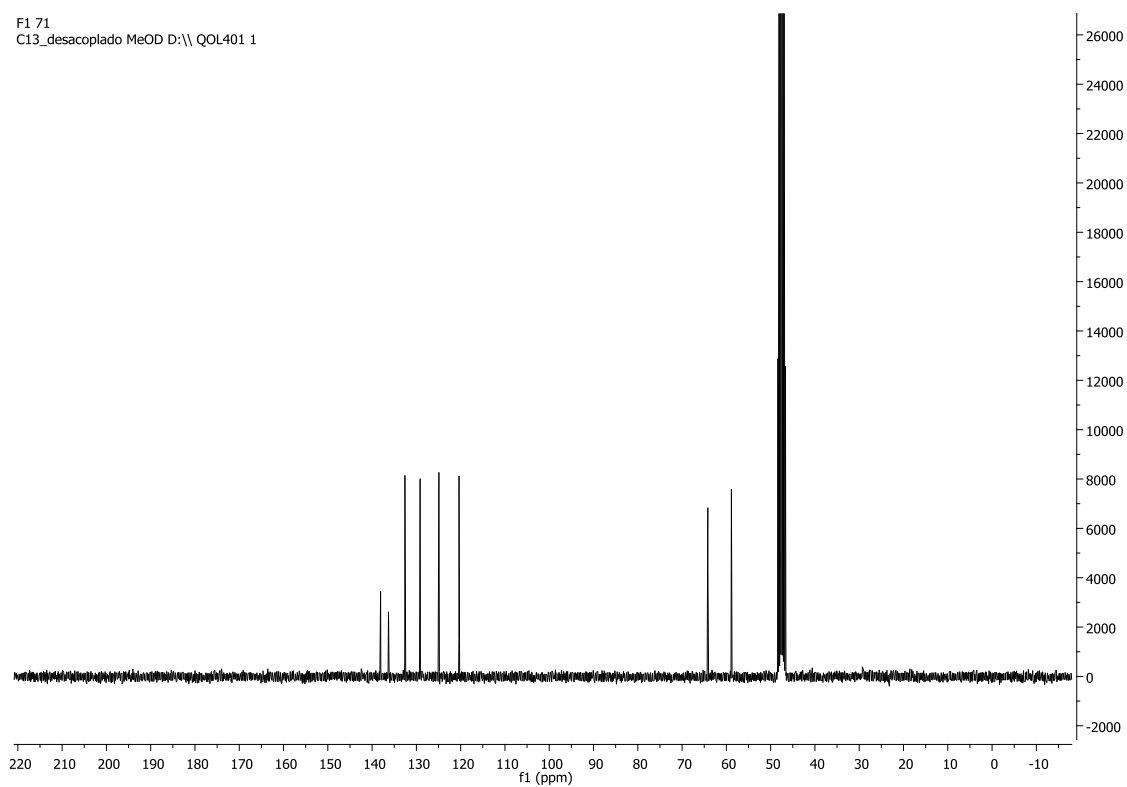
sultama Si f1 70
C13_desacoplado CDCl3 D:\ QOL401 1



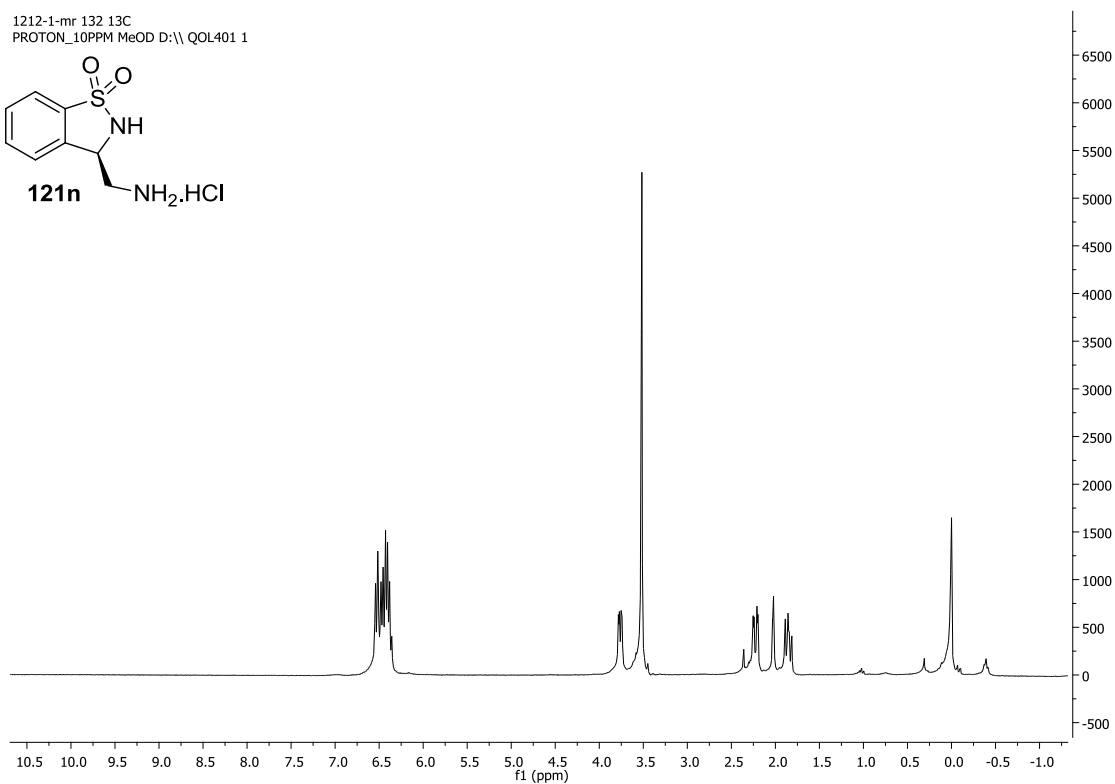
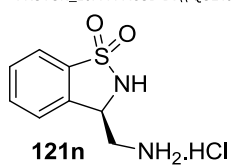
F1 71
PROTON_10PPM MeOD D:\ QOL401 1



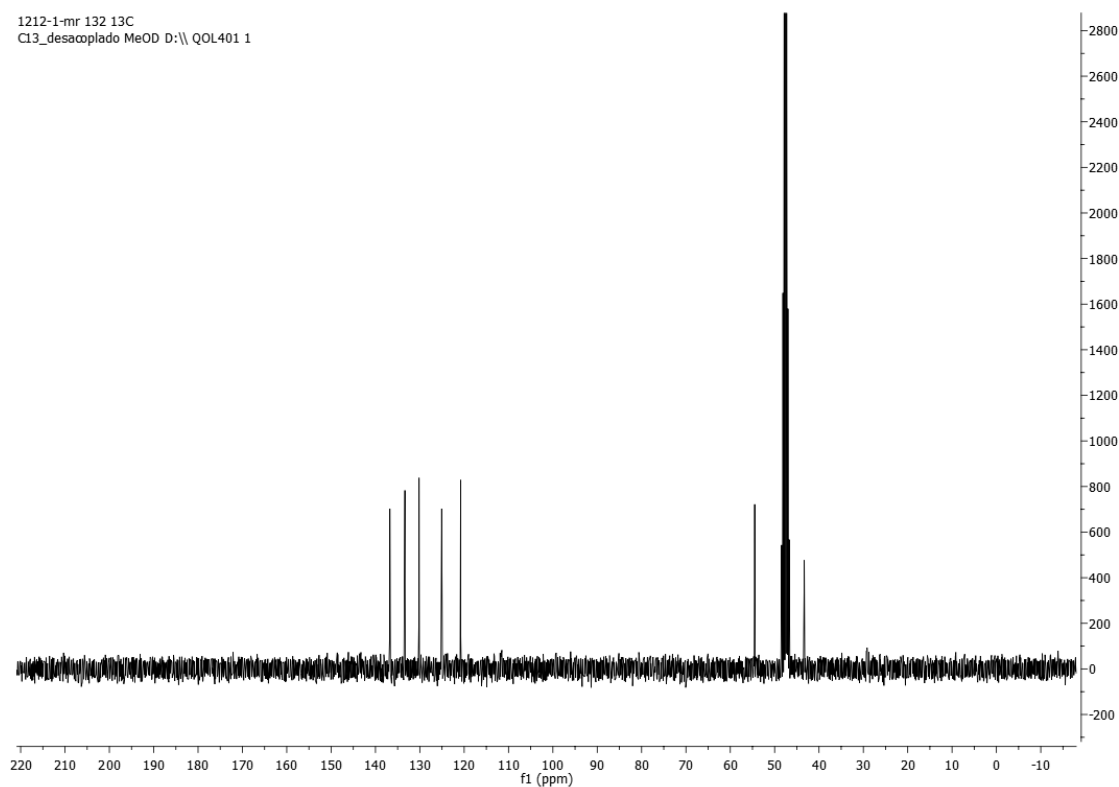
F1 71
C13_desacoplado MeOD D:\ QOL401 1



1212-1-mr 132 13C
 PROTON_10PPM MeOD D:\ QOL401 1



1212-1-mr 132 13C
 Cl3_desacoplado MeOD D:\ QOL401 1



Anexo IV. Difraccion de Rayos-X

Compuesto 3e

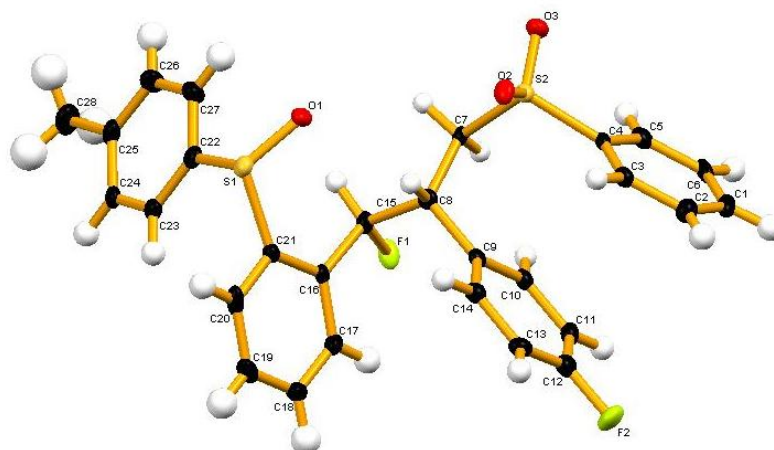


Table 1. Crystal data and structure refinement for pFSO2Ph.

| | | |
|---------------------------------|--|----------|
| Identification code | carmenmaestro00510_0m | |
| Empirical formula | C ₂₈ H ₂₄ F ₂ O ₃ S ₂ | |
| Formula weight | 510.59 | |
| Temperature | 100(2) K | |
| Wavelength | 0.71073 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | P2(1)2(1)2(1) | |
| Unit cell dimensions | a = 5.4880(4) Å | α = 90°. |
| | b = 15.4600(10) Å | β = 90°. |
| | c = 28.8777(17) Å | γ = 90°. |
| Volume | 2450.1(3) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.384 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 0.261 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 1064 | |
| Crystal size | 0.20 x 0.08 x 0.08 mm ³ | |
| Theta range for data collection | 1.41 to 26.35°. | |
| Index ranges | -5 ≤ h ≤ 6, -19 ≤ k ≤ 18, -26 ≤ l ≤ 36 | |
| Reflections collected | 14074 | |
| Independent reflections | 4979 [R(int) = 0.0606] | |

| | |
|--|---------------------------------------|
| Completeness to $\theta = 26.35^\circ$ | 99.2 % |
| Absorption correction | None |
| Max. and min. transmission | 0.9794 and 0.9496 |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F^2 |
| Data / restraints / parameters | 4979 / 0 / 317 |
| Goodness-of-fit on F^2 | 1.148 |
| Final R indices [$I > 2\sigma(I)$] | $R1 = 0.0491$, $wR2 = 0.1062$ |
| R indices (all data) | $R1 = 0.0810$, $wR2 = 0.1497$ |
| Absolute structure parameter | -0.14(11) |
| Largest diff. peak and hole | 0.430 and -0.427 e. \AA^{-3} |

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for pFSO2Ph. $U(\text{eq})$ is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | $U(\text{eq})$ |
|-------|----------|---------|---------|----------------|
| C(1) | 6186(9) | 3914(3) | 5250(2) | 23(1) |
| C(2) | 8285(9) | 4223(3) | 5037(1) | 24(1) |
| C(3) | 8782(8) | 3977(3) | 4588(1) | 16(1) |
| C(4) | 7153(9) | 3448(2) | 4361(1) | 15(1) |
| C(5) | 5015(8) | 3157(3) | 4571(1) | 19(1) |
| C(6) | 4559(9) | 3398(3) | 5022(1) | 22(1) |
| C(7) | 6057(8) | 3622(3) | 3378(1) | 14(1) |
| C(8) | 6908(9) | 4556(2) | 3267(1) | 15(1) |
| C(9) | 6752(8) | 5177(2) | 3672(1) | 15(1) |
| C(10) | 4763(8) | 5194(3) | 3970(1) | 17(1) |
| C(11) | 4630(9) | 5766(3) | 4343(1) | 20(1) |
| C(12) | 6539(9) | 6326(3) | 4405(1) | 22(1) |
| C(13) | 8534(9) | 6345(3) | 4120(1) | 20(1) |
| C(14) | 8618(8) | 5763(2) | 3750(1) | 18(1) |
| C(15) | 5418(8) | 4880(3) | 2846(1) | 17(1) |
| C(16) | 6478(8) | 5709(3) | 2655(1) | 15(1) |
| C(17) | 5651(10) | 6509(3) | 2807(1) | 24(1) |
| C(18) | 6684(11) | 7272(3) | 2649(2) | 30(1) |
| C(19) | 8546(11) | 7256(3) | 2334(2) | 32(1) |

| | | | | |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| C(20) | 9421(10) | 6465(3) | 2179(1) | 24(1) |
| C(21) | 8370(8) | 5701(3) | 2330(1) | 17(1) |
| C(22) | 7140(10) | 4569(3) | 1652(1) | 21(1) |
| C(23) | 5911(8) | 5224(3) | 1430(1) | 20(1) |
| C(24) | 4117(10) | 5025(3) | 1107(1) | 22(1) |
| C(25) | 3562(10) | 4166(3) | 998(1) | 27(1) |
| C(26) | 4857(10) | 3525(3) | 1228(2) | 30(1) |
| C(27) | 6637(10) | 3712(3) | 1556(2) | 28(1) |
| C(28) | 1654(11) | 3956(3) | 642(2) | 36(1) |
| F(1) | 3021(5) | 5042(2) | 2995(1) | 23(1) |
| F(2) | 6464(5) | 6881(2) | 4769(1) | 34(1) |
| O(1) | 9562(7) | 4000(2) | 2376(1) | 26(1) |
| O(2) | 10404(6) | 3290(2) | 3711(1) | 21(1) |
| O(3) | 7185(6) | 2167(2) | 3774(1) | 23(1) |
| S(1) | 9596(2) | 4758(1) | 2056(1) | 21(1) |
| S(2) | 7898(2) | 3068(1) | 3794(1) | 16(1) |

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^\circ$] for pFSO₂Ph.

| | |
|-------------|----------|
| C(1)-C(6) | 1.366(7) |
| C(1)-C(2) | 1.390(7) |
| C(2)-C(3) | 1.379(6) |
| C(3)-C(4) | 1.378(6) |
| C(4)-C(5) | 1.395(6) |
| C(4)-S(2) | 1.788(4) |
| C(5)-C(6) | 1.377(6) |
| C(7)-C(8) | 1.552(5) |
| C(7)-S(2) | 1.787(4) |
| C(8)-C(9) | 1.514(5) |
| C(8)-C(15) | 1.549(5) |
| C(9)-C(14) | 1.386(6) |
| C(9)-C(10) | 1.390(6) |
| C(10)-C(11) | 1.397(5) |
| C(11)-C(12) | 1.370(7) |
| C(12)-F(2) | 1.359(5) |

| | |
|-------------|----------|
| C(12)-C(13) | 1.370(7) |
| C(13)-C(14) | 1.398(6) |
| C(15)-F(1) | 1.407(5) |
| C(15)-C(16) | 1.513(6) |
| C(16)-C(17) | 1.389(6) |
| C(16)-C(21) | 1.399(6) |
| C(17)-C(18) | 1.386(6) |
| C(18)-C(19) | 1.368(7) |
| C(19)-C(20) | 1.389(7) |
| C(20)-C(21) | 1.384(6) |
| C(21)-S(1) | 1.791(4) |
| C(22)-C(23) | 1.375(6) |
| C(22)-C(27) | 1.383(6) |
| C(22)-S(1) | 1.806(5) |
| C(23)-C(24) | 1.391(6) |
| C(24)-C(25) | 1.398(6) |
| C(25)-C(26) | 1.389(7) |
| C(25)-C(28) | 1.502(7) |
| C(26)-C(27) | 1.390(7) |
| O(1)-S(1) | 1.492(3) |
| O(2)-S(2) | 1.437(3) |
| O(3)-S(2) | 1.448(3) |

| | |
|------------------|----------|
| C(6)-C(1)-C(2) | 122.0(4) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 119.0(4) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 118.9(4) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 122.0(4) |
| C(3)-C(4)-S(2) | 118.8(3) |
| C(5)-C(4)-S(2) | 119.0(3) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 118.5(4) |
| C(1)-C(6)-C(5) | 119.6(4) |
| C(8)-C(7)-S(2) | 114.5(3) |
| C(9)-C(8)-C(15) | 111.9(3) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 114.4(3) |
| C(15)-C(8)-C(7) | 107.7(3) |
| C(14)-C(9)-C(10) | 117.9(4) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(14)-C(9)-C(8) | 119.8(4) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 122.3(4) |
| C(9)-C(10)-C(11) | 122.1(4) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 117.4(4) |
| F(2)-C(12)-C(13) | 118.4(4) |
| F(2)-C(12)-C(11) | 118.4(4) |
| C(13)-C(12)-C(11) | 123.1(4) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 118.2(4) |
| C(9)-C(14)-C(13) | 121.3(4) |
| F(1)-C(15)-C(16) | 108.6(3) |
| F(1)-C(15)-C(8) | 108.1(3) |
| C(16)-C(15)-C(8) | 110.9(3) |
| C(17)-C(16)-C(21) | 117.6(4) |
| C(17)-C(16)-C(15) | 120.9(4) |
| C(21)-C(16)-C(15) | 121.5(4) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 121.3(4) |
| C(19)-C(18)-C(17) | 120.6(4) |
| C(18)-C(19)-C(20) | 119.3(4) |
| C(21)-C(20)-C(19) | 120.4(4) |
| C(20)-C(21)-C(16) | 120.9(4) |
| C(20)-C(21)-S(1) | 113.5(3) |
| C(16)-C(21)-S(1) | 125.6(3) |
| C(23)-C(22)-C(27) | 120.9(4) |
| C(23)-C(22)-S(1) | 123.3(3) |
| C(27)-C(22)-S(1) | 115.7(4) |
| C(22)-C(23)-C(24) | 119.8(4) |
| C(23)-C(24)-C(25) | 121.0(4) |
| C(26)-C(25)-C(24) | 117.3(4) |
| C(26)-C(25)-C(28) | 122.0(4) |
| C(24)-C(25)-C(28) | 120.7(4) |
| C(25)-C(26)-C(27) | 122.5(4) |
| C(22)-C(27)-C(26) | 118.5(4) |
| O(1)-S(1)-C(21) | 111.14(17) |
| O(1)-S(1)-C(22) | 105.3(2) |
| C(21)-S(1)-C(22) | 97.8(2) |
| O(2)-S(2)-O(3) | 118.82(19) |

| | |
|----------------|------------|
| O(2)-S(2)-C(7) | 108.37(19) |
| O(3)-S(2)-C(7) | 106.3(2) |
| O(2)-S(2)-C(4) | 107.0(2) |
| O(3)-S(2)-C(4) | 106.90(19) |
| C(7)-S(2)-C(4) | 109.2(2) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for pFSO₂Ph. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| C(1) | 28(3) | 28(2) | 14(2) | 3(2) | 1(2) | 13(2) |
| C(2) | 27(3) | 26(2) | 19(2) | -1(2) | -1(2) | 1(2) |
| C(3) | 14(3) | 17(2) | 18(2) | 3(2) | 0(2) | 0(2) |
| C(4) | 18(2) | 15(2) | 12(2) | 3(2) | 1(2) | 4(2) |
| C(5) | 18(3) | 19(2) | 21(2) | 5(2) | -3(2) | 2(2) |
| C(6) | 21(3) | 25(2) | 19(2) | 11(2) | 8(2) | 5(2) |
| C(7) | 13(2) | 17(2) | 11(2) | -1(2) | 2(2) | -1(2) |
| C(8) | 10(2) | 17(2) | 17(2) | 0(2) | 2(2) | -2(2) |
| C(9) | 16(2) | 15(2) | 14(2) | 3(2) | -4(2) | 1(2) |
| C(10) | 17(3) | 18(2) | 17(2) | 5(2) | -1(2) | 0(2) |
| C(11) | 23(3) | 24(2) | 14(2) | 2(2) | 0(2) | 4(2) |
| C(12) | 28(3) | 21(2) | 19(2) | 3(2) | -4(2) | 2(2) |
| C(13) | 22(3) | 15(2) | 24(2) | 0(2) | -4(2) | 0(2) |
| C(14) | 17(3) | 18(2) | 20(2) | 2(2) | 0(2) | 1(2) |
| C(15) | 15(2) | 22(2) | 14(2) | 2(2) | 2(2) | -1(2) |
| C(16) | 20(3) | 16(2) | 10(2) | 2(2) | -4(2) | 1(2) |
| C(17) | 36(3) | 22(2) | 14(2) | 0(2) | 3(2) | 7(2) |
| C(18) | 57(4) | 16(2) | 18(2) | -1(2) | 0(2) | 6(2) |
| C(19) | 58(4) | 16(2) | 21(2) | 4(2) | -4(2) | -11(2) |
| C(20) | 27(3) | 32(3) | 14(2) | 4(2) | 0(2) | -14(2) |
| C(21) | 23(3) | 15(2) | 13(2) | 1(2) | 0(2) | -1(2) |
| C(22) | 27(3) | 22(2) | 15(2) | -1(2) | 6(2) | -1(2) |

| | | | | | | |
|-------|-------|-------|-------|--------|-------|--------|
| C(23) | 27(3) | 18(2) | 14(2) | 0(2) | 4(2) | -3(2) |
| C(24) | 34(3) | 21(2) | 11(2) | 2(2) | 4(2) | 2(2) |
| C(25) | 41(4) | 27(2) | 13(2) | -1(2) | 2(2) | -6(2) |
| C(26) | 50(4) | 16(2) | 25(2) | -1(2) | -5(3) | -8(2) |
| C(27) | 44(4) | 18(2) | 23(2) | 4(2) | -2(2) | 3(2) |
| C(28) | 53(4) | 36(3) | 21(2) | -5(2) | -7(3) | -11(3) |
| F(1) | 12(1) | 36(1) | 22(1) | 7(1) | -1(1) | -1(1) |
| F(2) | 51(2) | 29(1) | 23(1) | -12(1) | 4(1) | -1(1) |
| O(1) | 44(2) | 16(2) | 18(2) | 1(1) | -3(2) | 10(2) |
| O(2) | 16(2) | 29(2) | 18(1) | 1(1) | 5(1) | 3(1) |
| O(3) | 33(2) | 14(1) | 22(2) | 2(1) | 1(2) | -1(1) |
| S(1) | 25(1) | 21(1) | 16(1) | -1(1) | 4(1) | 2(1) |
| S(2) | 16(1) | 15(1) | 16(1) | 1(1) | 2(1) | 1(1) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for pFSO2Ph.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|-------|------|------|-------|
| H(1) | 5873 | 4067 | 5563 | 28 |
| H(2) | 9361 | 4598 | 5199 | 29 |
| H(3) | 10224 | 4169 | 4438 | 20 |
| H(5) | 3899 | 2802 | 4407 | 23 |
| H(6) | 3122 | 3205 | 5174 | 26 |
| H(7A) | 6045 | 3283 | 3088 | 17 |
| H(7B) | 4362 | 3645 | 3495 | 17 |
| H(8) | 8655 | 4525 | 3170 | 18 |
| H(10) | 3454 | 4804 | 3918 | 20 |
| H(11) | 3268 | 5768 | 4547 | 24 |
| H(13) | 9826 | 6742 | 4173 | 25 |
| H(14) | 9981 | 5771 | 3547 | 22 |
| H(15) | 5406 | 4426 | 2599 | 20 |
| H(17) | 4352 | 6534 | 3024 | 29 |
| H(18) | 6095 | 7811 | 2760 | 37 |

Anexo IV

| | | | | |
|--------|-------|------|------|----|
| H(19) | 9232 | 7780 | 2223 | 38 |
| H(20) | 10748 | 6447 | 1968 | 29 |
| H(23) | 6285 | 5811 | 1497 | 24 |
| H(24) | 3256 | 5479 | 958 | 27 |
| H(26) | 4511 | 2937 | 1160 | 37 |
| H(27) | 7490 | 3261 | 1709 | 34 |
| H(28A) | 2136 | 3436 | 471 | 55 |
| H(28B) | 1492 | 4442 | 426 | 55 |
| H(28C) | 91 | 3855 | 797 | 55 |

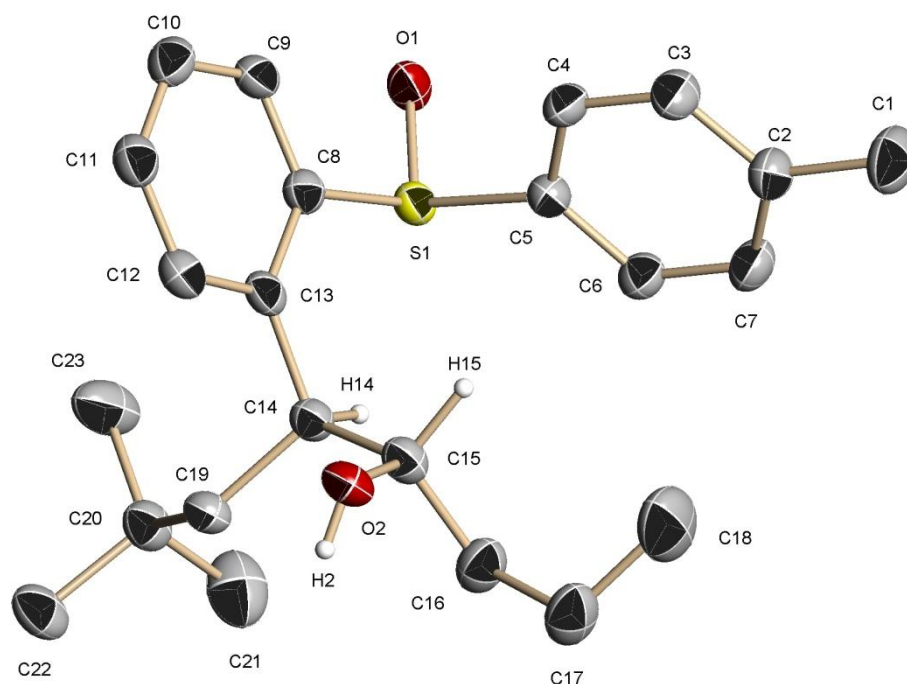
Compuesto **47a-syn.**

Table 1. Crystal data and structure refinement for datos_m.

Project name: 2009_C Carmen_Maestro OH nPr tBu 100K NE 131_00172

Project path: F:\2009_C\Carmen_Maestro\131_00172\work\datos_m.*

| | | |
|------------------------|--|----------|
| Identification code | datos_m | |
| Empirical formula | C ₂₃ H ₃₂ O ₂ S | |
| Formula weight | 372.55 | |
| Temperature | 100(2) K | |
| Wavelength | 1.54178 Å | |
| Crystal system | Tetragonal | |
| Space group | P4(3) | |
| Unit cell dimensions | a = 10.2679(2) Å | α = 90°. |
| | b = 10.2679(2) Å | β = 90°. |
| | c = 20.7020(7) Å | γ = 90°. |
| Volume | 2182.61(10) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.134 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 1.405 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 808 | |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Crystal size | 0.22 x 0.16 x 0.10 mm ³ |
| Theta range for data collection | 4.31 to 71.78°. |
| Index ranges | -11<=h<=12, -12<=k<=11, -23<=l<=25 |
| Reflections collected | 16530 |
| Independent reflections | 3977 [R(int) = 0.0375] |
| Completeness to theta = 71.78° | 99.4 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 3977 / 1 / 353 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.038 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0340, wR2 = 0.0898 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0352, wR2 = 0.0908 |
| Absolute structure parameter | 0.027(13) |
| Extinction coefficient | 0.0001(3) |
| Largest diff. peak and hole | 0.424 and -0.208 e.Å ⁻³ |

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for datos_m. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|----------|----------|----------|-------|
| S(1) | 2362(1) | 8395(1) | 931(1) | 26(1) |
| O(1) | 3112(1) | 9448(1) | 1272(1) | 32(1) |
| O(2) | 813(1) | 5759(1) | -1045(1) | 30(1) |
| C(1) | -2635(2) | 11178(3) | 200(1) | 49(1) |
| C(2) | -1395(2) | 10450(2) | 354(1) | 34(1) |
| C(3) | -210(2) | 10847(2) | 80(1) | 36(1) |
| C(4) | 928(2) | 10204(2) | 231(1) | 32(1) |
| C(5) | 900(2) | 9150(2) | 653(1) | 27(1) |
| C(6) | -265(2) | 8732(2) | 922(1) | 30(1) |
| C(7) | -1409(2) | 9382(2) | 766(1) | 36(1) |
| C(8) | 3161(2) | 8166(2) | 163(1) | 27(1) |
| C(9) | 4063(2) | 9112(2) | -17(1) | 30(1) |
| C(10) | 4708(2) | 8993(2) | -604(1) | 35(1) |
| C(11) | 4430(2) | 7944(2) | -1002(1) | 34(1) |

| | | | | |
|-------|----------|---------|---------|-------|
| C(12) | 3548(2) | 7004(2) | -813(1) | 31(1) |
| C(13) | 2906(2) | 7072(2) | -220(1) | 27(1) |
| C(14) | 1972(2) | 6000(2) | -14(1) | 26(1) |
| C(15) | 665(2) | 6113(2) | -385(1) | 30(1) |
| C(16) | -413(2) | 5363(2) | -47(1) | 38(1) |
| C(17) | -1718(2) | 5376(3) | -399(1) | 46(1) |
| C(18) | -2313(3) | 6711(3) | -463(2) | 67(1) |
| C(19) | 2578(2) | 4628(2) | -91(1) | 28(1) |
| C(20) | 3403(2) | 4101(2) | 470(1) | 33(1) |
| C(21) | 2487(3) | 3772(3) | 1039(1) | 58(1) |
| C(22) | 3993(2) | 2808(2) | 253(1) | 42(1) |
| C(23) | 4457(3) | 5020(2) | 686(2) | 56(1) |

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^{\circ}$] for *datos_m*.

| | |
|------------|------------|
| S(1)-O(1) | 1.5040(13) |
| S(1)-C(5) | 1.7844(18) |
| S(1)-C(8) | 1.8037(19) |
| O(2)-C(15) | 1.421(2) |
| O(2)-H(2) | 0.77(3) |
| C(1)-C(2) | 1.510(3) |
| C(1)-H(1A) | 1.04(4) |
| C(1)-H(1B) | 1.03(4) |
| C(1)-H(1C) | 1.00(3) |
| C(2)-C(7) | 1.389(3) |
| C(2)-C(3) | 1.403(3) |
| C(3)-C(4) | 1.378(3) |
| C(3)-H(3) | 0.95(3) |
| C(4)-C(5) | 1.391(3) |
| C(4)-H(4) | 0.82(3) |
| C(5)-C(6) | 1.387(3) |
| C(6)-C(7) | 1.389(3) |
| C(6)-H(6) | 0.98(3) |
| C(7)-H(7) | 0.96(3) |
| C(8)-C(9) | 1.393(3) |

| | |
|--------------|----------|
| C(8)-C(13) | 1.400(3) |
| C(9)-C(10) | 1.388(3) |
| C(9)-H(9) | 0.90(3) |
| C(10)-C(11) | 1.386(3) |
| C(10)-H(10) | 1.00(2) |
| C(11)-C(12) | 1.380(3) |
| C(11)-H(11) | 0.97(3) |
| C(12)-C(13) | 1.395(3) |
| C(12)-H(12) | 0.91(3) |
| C(13)-C(14) | 1.520(3) |
| C(14)-C(19) | 1.548(2) |
| C(14)-C(15) | 1.551(2) |
| C(14)-H(14) | 1.03(2) |
| C(15)-C(16) | 1.520(3) |
| C(15)-H(15) | 1.05(2) |
| C(16)-C(17) | 1.525(3) |
| C(16)-H(16A) | 1.03(3) |
| C(16)-H(16B) | 1.02(3) |
| C(17)-C(18) | 1.506(4) |
| C(17)-H(17A) | 0.99(3) |
| C(17)-H(17B) | 1.03(3) |
| C(18)-H(18A) | 1.01(4) |
| C(18)-H(18B) | 1.10(4) |
| C(18)-H(18C) | 0.95(3) |
| C(19)-C(20) | 1.535(3) |
| C(19)-H(19A) | 0.95(3) |
| C(19)-H(19B) | 0.99(3) |
| C(20)-C(23) | 1.505(3) |
| C(20)-C(22) | 1.527(3) |
| C(20)-C(21) | 1.544(4) |
| C(21)-H(21A) | 0.96(3) |
| C(21)-H(21B) | 1.17(4) |
| C(21)-H(21C) | 1.02(5) |
| C(22)-H(22A) | 0.97(3) |
| C(22)-H(22B) | 0.99(3) |
| C(22)-H(22C) | 1.17(4) |

| | |
|------------------|------------|
| C(23)-H(23A) | 0.9800 |
| C(23)-H(23B) | 0.9800 |
| C(23)-H(23C) | 0.9800 |
| O(1)-S(1)-C(5) | 105.62(8) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 105.98(8) |
| C(5)-S(1)-C(8) | 98.99(8) |
| C(15)-O(2)-H(2) | 107(2) |
| C(2)-C(1)-H(1A) | 112.5(19) |
| C(2)-C(1)-H(1B) | 104.6(19) |
| H(1A)-C(1)-H(1B) | 116(3) |
| C(2)-C(1)-H(1C) | 108.7(18) |
| H(1A)-C(1)-H(1C) | 111(3) |
| H(1B)-C(1)-H(1C) | 103(3) |
| C(7)-C(2)-C(3) | 119.06(18) |
| C(7)-C(2)-C(1) | 120.79(19) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 120.15(19) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 120.34(19) |
| C(4)-C(3)-H(3) | 113.9(17) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 125.7(17) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 119.83(19) |
| C(3)-C(4)-H(4) | 120.1(17) |
| C(5)-C(4)-H(4) | 120.0(17) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 120.67(17) |
| C(6)-C(5)-S(1) | 117.54(14) |
| C(4)-C(5)-S(1) | 121.51(14) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 119.20(18) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 117.9(15) |
| C(7)-C(6)-H(6) | 122.9(15) |
| C(6)-C(7)-C(2) | 120.88(18) |
| C(6)-C(7)-H(7) | 117.4(17) |
| C(2)-C(7)-H(7) | 121.4(17) |
| C(9)-C(8)-C(13) | 122.20(17) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 116.55(14) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 121.23(14) |
| C(10)-C(9)-C(8) | 119.33(18) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(10)-C(9)-H(9) | 124.2(16) |
| C(8)-C(9)-H(9) | 116.3(16) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 119.35(19) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 121.5(13) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 119.0(14) |
| C(12)-C(11)-C(10) | 120.67(19) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 121.4(15) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 117.9(15) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121.63(19) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 117.3(17) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 120.9(17) |
| C(12)-C(13)-C(8) | 116.72(18) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 120.58(16) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 122.69(16) |
| C(13)-C(14)-C(19) | 112.13(15) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 110.64(15) |
| C(19)-C(14)-C(15) | 111.39(15) |
| C(13)-C(14)-H(14) | 106.4(12) |
| C(19)-C(14)-H(14) | 110.0(12) |
| C(15)-C(14)-H(14) | 106.0(12) |
| O(2)-C(15)-C(16) | 113.00(15) |
| O(2)-C(15)-C(14) | 111.37(15) |
| C(16)-C(15)-C(14) | 111.33(16) |
| O(2)-C(15)-H(15) | 105.1(13) |
| C(16)-C(15)-H(15) | 107.4(13) |
| C(14)-C(15)-H(15) | 108.2(13) |
| C(15)-C(16)-C(17) | 114.53(19) |
| C(15)-C(16)-H(16A) | 106.0(18) |
| C(17)-C(16)-H(16A) | 111.1(17) |
| C(15)-C(16)-H(16B) | 103.6(13) |
| C(17)-C(16)-H(16B) | 115.3(13) |
| H(16A)-C(16)-H(16B) | 105(2) |
| C(18)-C(17)-C(16) | 114.0(2) |
| C(18)-C(17)-H(17A) | 112.6(16) |
| C(16)-C(17)-H(17A) | 106.2(16) |
| C(18)-C(17)-H(17B) | 110.0(15) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(16)-C(17)-H(17B) | 106.9(16) |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 107(2) |
| C(17)-C(18)-H(18A) | 116(2) |
| C(17)-C(18)-H(18B) | 107(2) |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 114(3) |
| C(17)-C(18)-H(18C) | 114.6(15) |
| H(18A)-C(18)-H(18C) | 96(3) |
| H(18B)-C(18)-H(18C) | 109(3) |
| C(20)-C(19)-C(14) | 117.72(15) |
| C(20)-C(19)-H(19A) | 110.8(15) |
| C(14)-C(19)-H(19A) | 111.2(15) |
| C(20)-C(19)-H(19B) | 111.2(16) |
| C(14)-C(19)-H(19B) | 109.5(16) |
| H(19A)-C(19)-H(19B) | 94(2) |
| C(23)-C(20)-C(22) | 110.32(19) |
| C(23)-C(20)-C(19) | 113.65(18) |
| C(22)-C(20)-C(19) | 107.67(16) |
| C(23)-C(20)-C(21) | 110.3(2) |
| C(22)-C(20)-C(21) | 106.03(19) |
| C(19)-C(20)-C(21) | 108.50(17) |
| C(20)-C(21)-H(21A) | 109.5(18) |
| C(20)-C(21)-H(21B) | 111(2) |
| H(21A)-C(21)-H(21B) | 106(3) |
| C(20)-C(21)-H(21C) | 113(2) |
| H(21A)-C(21)-H(21C) | 104(3) |
| H(21B)-C(21)-H(21C) | 112(3) |
| C(20)-C(22)-H(22A) | 115.8(18) |
| C(20)-C(22)-H(22B) | 109.5(17) |
| H(22A)-C(22)-H(22B) | 105(2) |
| C(20)-C(22)-H(22C) | 111.5(17) |
| H(22A)-C(22)-H(22C) | 102(3) |
| H(22B)-C(22)-H(22C) | 113(2) |
| C(20)-C(23)-H(23A) | 109.5 |
| C(20)-C(23)-H(23B) | 109.5 |
| H(23A)-C(23)-H(23B) | 109.5 |
| C(20)-C(23)-H(23C) | 109.5 |

H(23A)-C(23)-H(23C) 109.5

H(23B)-C(23)-H(23C) 109.5

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| S(1) | 25(1) | 24(1) | 29(1) | -2(1) | -2(1) | 2(1) |
| O(1) | 26(1) | 32(1) | 39(1) | -10(1) | -6(1) | 3(1) |
| O(2) | 39(1) | 23(1) | 30(1) | -2(1) | -5(1) | 2(1) |
| C(1) | 29(1) | 59(2) | 59(2) | 12(1) | -3(1) | 10(1) |
| C(2) | 26(1) | 36(1) | 40(1) | 0(1) | -1(1) | 3(1) |
| C(3) | 31(1) | 33(1) | 43(1) | 10(1) | 1(1) | 2(1) |
| C(4) | 24(1) | 28(1) | 44(1) | 6(1) | 3(1) | -3(1) |
| C(5) | 26(1) | 25(1) | 31(1) | -2(1) | 0(1) | 0(1) |
| C(6) | 28(1) | 31(1) | 32(1) | 2(1) | 3(1) | -1(1) |
| C(7) | 25(1) | 41(1) | 41(1) | 2(1) | 5(1) | -2(1) |
| C(8) | 24(1) | 25(1) | 31(1) | 0(1) | -2(1) | 3(1) |
| C(9) | 29(1) | 23(1) | 40(1) | -1(1) | -2(1) | 2(1) |
| C(10) | 30(1) | 33(1) | 41(1) | 8(1) | 4(1) | 1(1) |
| C(11) | 33(1) | 32(1) | 35(1) | 3(1) | 3(1) | 7(1) |
| C(12) | 34(1) | 27(1) | 31(1) | -1(1) | 0(1) | 6(1) |
| C(13) | 27(1) | 22(1) | 31(1) | 1(1) | -1(1) | 6(1) |
| C(14) | 27(1) | 24(1) | 28(1) | -3(1) | -1(1) | 1(1) |
| C(15) | 30(1) | 27(1) | 32(1) | -5(1) | -5(1) | 3(1) |
| C(16) | 30(1) | 44(1) | 39(1) | -6(1) | -1(1) | -3(1) |
| C(17) | 31(1) | 57(1) | 50(1) | -14(1) | -6(1) | -2(1) |
| C(18) | 36(1) | 75(2) | 89(2) | -9(2) | -18(1) | 9(1) |
| C(19) | 32(1) | 22(1) | 30(1) | -1(1) | -3(1) | 1(1) |
| C(20) | 32(1) | 30(1) | 35(1) | -1(1) | -8(1) | 5(1) |
| C(21) | 62(2) | 64(2) | 46(2) | 13(1) | 4(1) | 18(1) |
| C(22) | 45(1) | 31(1) | 49(1) | 1(1) | -12(1) | 10(1) |
| C(23) | 49(1) | 36(1) | 83(2) | 0(1) | -30(1) | 2(1) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|-----------|-----------|--------|
| H(23A) | 4951 | 4622 | 1040 | 84 |
| H(23B) | 4063 | 5835 | 836 | 84 |
| H(23C) | 5043 | 5202 | 324 | 84 |
| H(1A) | -2580(30) | 12160(40) | 325(16) | 66(9) |
| H(1B) | -2810(30) | 10980(30) | -279(19) | 68(9) |
| H(1C) | -3370(30) | 10740(30) | 424(16) | 59(8) |
| H(2) | 740(30) | 5020(30) | -1062(15) | 46(8) |
| H(3) | -100(30) | 11530(30) | -222(15) | 46(7) |
| H(4) | 1620(30) | 10450(20) | 78(12) | 32(6) |
| H(6) | -230(20) | 8010(30) | 1228(13) | 42(6) |
| H(7) | -2210(30) | 9010(30) | 917(15) | 46(7) |
| H(9) | 4150(20) | 9800(30) | 250(12) | 33(6) |
| H(10) | 5400(20) | 9630(20) | -715(12) | 32(6) |
| H(11) | 4890(30) | 7880(20) | -1408(13) | 41(7) |
| H(12) | 3450(30) | 6300(30) | -1076(14) | 42(6) |
| H(14) | 1750(20) | 6170(20) | 465(11) | 26(5) |
| H(15) | 390(20) | 7090(20) | -393(12) | 34(6) |
| H(16A) | -70(30) | 4430(30) | 7(16) | 55(8) |
| H(16B) | -420(20) | 5750(20) | 408(12) | 29(5) |
| H(17A) | -1560(30) | 4950(30) | -824(14) | 42(6) |
| H(17B) | -2330(30) | 4780(30) | -145(13) | 46(7) |
| H(18A) | -3140(40) | 6770(40) | -727(19) | 77(10) |
| H(18B) | -2410(40) | 7100(40) | 30(20) | 78(10) |
| H(18C) | -1820(30) | 7310(30) | -719(13) | 36(6) |
| H(19A) | 3030(20) | 4550(20) | -490(13) | 35(6) |
| H(19B) | 1890(30) | 4000(30) | -216(14) | 47(7) |
| H(21A) | 2050(30) | 4550(30) | 1178(14) | 52(8) |
| H(21B) | 1670(40) | 3040(40) | 880(20) | 80(10) |

| | | | | |
|--------|----------|----------|----------|--------|
| H(21C) | 2980(40) | 3470(40) | 1440(20) | 93(13) |
| H(22A) | 3380(30) | 2160(30) | 94(15) | 54(8) |
| H(22B) | 4440(30) | 2390(30) | 623(15) | 50(7) |
| H(22C) | 4680(40) | 2950(30) | -197(18) | 71(9) |

Table 6. Torsion angles [°] for datos_m.

| | |
|-------------------------|-------------|
| C(7)-C(2)-C(3)-C(4) | -1.5(3) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | 178.5(2) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 0.4(3) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | 0.5(3) |
| C(3)-C(4)-C(5)-S(1) | -173.26(17) |
| O(1)-S(1)-C(5)-C(6) | -114.29(16) |
| C(8)-S(1)-C(5)-C(6) | 136.22(16) |
| O(1)-S(1)-C(5)-C(4) | 59.69(18) |
| C(8)-S(1)-C(5)-C(4) | -49.80(18) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(7) | -0.3(3) |
| S(1)-C(5)-C(6)-C(7) | 173.75(16) |
| C(5)-C(6)-C(7)-C(2) | -0.9(3) |
| C(3)-C(2)-C(7)-C(6) | 1.8(3) |
| C(1)-C(2)-C(7)-C(6) | -178.2(2) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(9) | -12.68(16) |
| C(5)-S(1)-C(8)-C(9) | 96.52(15) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(13) | 165.69(14) |
| C(5)-S(1)-C(8)-C(13) | -85.11(15) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | 1.9(3) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | -179.75(14) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | 0.7(3) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | -1.7(3) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | 0.0(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | 2.5(3) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | -177.95(17) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | -3.4(3) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | 178.30(14) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(14) | 176.99(16) |

| | |
|-------------------------|-------------|
| S(1)-C(8)-C(13)-C(14) | -1.3(2) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(19) | 49.6(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(19) | -130.83(17) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | -75.4(2) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(15) | 104.15(19) |
| C(13)-C(14)-C(15)-O(2) | 71.26(19) |
| C(19)-C(14)-C(15)-O(2) | -54.2(2) |
| C(13)-C(14)-C(15)-C(16) | -161.64(16) |
| C(19)-C(14)-C(15)-C(16) | 72.93(19) |
| O(2)-C(15)-C(16)-C(17) | -51.2(2) |
| C(14)-C(15)-C(16)-C(17) | -177.43(17) |
| C(15)-C(16)-C(17)-C(18) | -63.1(3) |
| C(13)-C(14)-C(19)-C(20) | 86.1(2) |
| C(15)-C(14)-C(19)-C(20) | -149.32(17) |
| C(14)-C(19)-C(20)-C(23) | -52.0(3) |
| C(14)-C(19)-C(20)-C(22) | -174.51(18) |
| C(14)-C(19)-C(20)-C(21) | 71.1(2) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for datos_m [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | $\angle(\text{DHA})$ |
|--------------------|---------|----------|------------|----------------------|
| O(2)-H(2)...O(1)#1 | 0.77(3) | 1.99(3) | 2.7569(19) | 173(3) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:
 #1 -y+1,x,z-1/4

Compuesto **39a-syn**

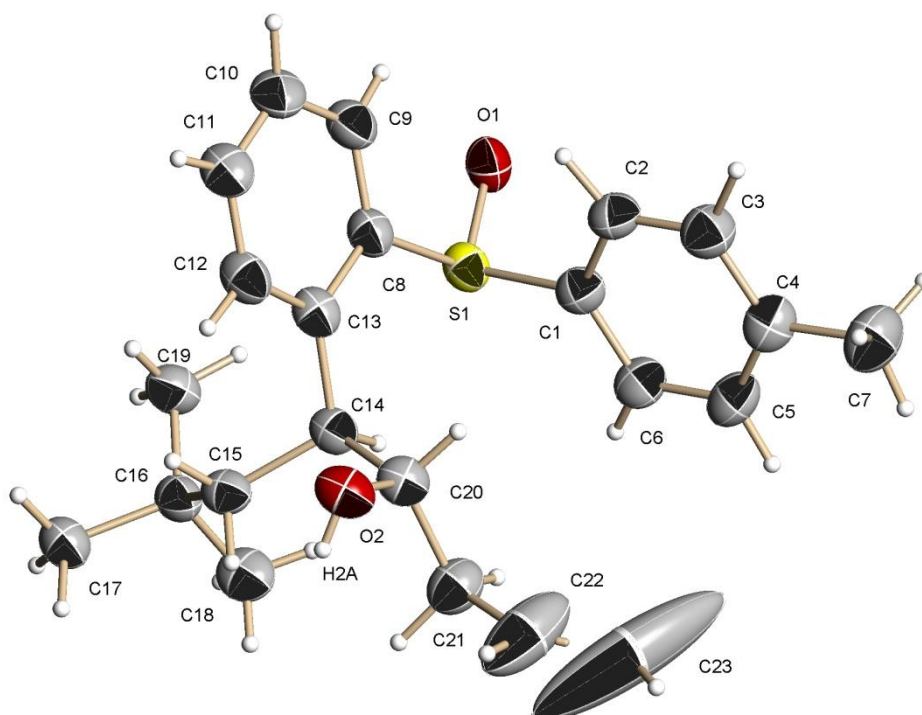


Table 1. Crystal data and structure refinement for datos_m.

Project name: 2009_B Carmen_Maestro OH tBu 100K NE 131_00157

Project path: F:\2009_B\Carmen_Maestro\131_00157\work\datos_m.*

| | | |
|------------------------|--|----------|
| Identification code | datos_m | |
| Empirical formula | C ₂₃ H ₃₀ O ₂ S | |
| Formula weight | 370.53 | |
| Temperature | 100(2) K | |
| Wavelength | 1.54178 Å | |
| Crystal system | Tetragonal | |
| Space group | P4(3) | |
| Unit cell dimensions | a = 10.27980(10) Å | α = 90°. |
| | b = 10.27980(10) Å | β = 90°. |
| | c = 20.5574(5) Å | γ = 90°. |
| Volume | 2172.39(6) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.133 Mg/m ³ | |
| Absorption coefficient | 1.411 mm ⁻¹ | |
| F(000) | 800 | |

| | |
|---|---|
| Crystal size | 0.20 x 0.12 x 0.10 mm ³ |
| Theta range for data collection | 4.30 to 70.01°. |
| Index ranges | -12<=h<=11, -12<=k<=11, -25<=l<=25 |
| Reflections collected | 11862 |
| Independent reflections | 3838 [R(int) = 0.0294] |
| Completeness to theta = 70.01° | 95.5 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 3838 / 14 / 332 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.074 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0489, wR2 = 0.1332 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0538, wR2 = 0.1508 |
| Absolute structure parameter | 0.03(2) |
| Largest diff. peak and hole | 0.886 and -0.677 e.Å ⁻³ |
| NO RUTINA. DESORDEN EN EL DOBLE ENLACE. MODELADO A PETICION DEL USUARIO PERO ELIPOIDES MUY MUY GRANDES. | |

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å²x 10³) for datos_m. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U^{ij} tensor.

| – | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|---------|-------|
| S(1) | 6437(1) | 2351(1) | 577(1) | 38(1) |
| O(1) | 5400(2) | 1569(2) | 238(1) | 43(1) |
| O(2) | 8927(3) | 4088(3) | 2581(1) | 48(1) |
| C(1) | 5670(3) | 3814(3) | 838(2) | 39(1) |
| C(2) | 4594(3) | 3798(3) | 1244(2) | 45(1) |
| C(3) | 3951(4) | 4930(3) | 1390(2) | 50(1) |
| C(4) | 4385(4) | 6117(3) | 1138(2) | 47(1) |
| C(5) | 5484(4) | 6130(3) | 750(2) | 48(1) |
| C(6) | 6122(3) | 4986(3) | 592(2) | 43(1) |
| C(7) | 3655(5) | 7353(4) | 1296(3) | 66(1) |
| C(8) | 6659(3) | 1590(3) | 1359(2) | 38(1) |
| C(9) | 5754(3) | 658(4) | 1536(2) | 45(1) |
| C(10) | 5883(3) | 40(4) | 2138(2) | 48(1) |

| | | | | |
|-------|----------|---------|---------|---------|
| C(11) | 6887(4) | 374(4) | 2545(2) | 47(1) |
| C(12) | 7790(3) | 1293(4) | 2361(2) | 44(1) |
| C(13) | 7718(3) | 1911(3) | 1755(2) | 39(1) |
| C(14) | 8739(3) | 2898(3) | 1551(2) | 37(1) |
| C(15) | 10140(3) | 2367(3) | 1638(2) | 38(1) |
| C(16) | 10741(3) | 1616(3) | 1067(2) | 39(1) |
| C(17) | 11990(3) | 984(4) | 1311(2) | 45(1) |
| C(18) | 11071(4) | 2552(4) | 510(2) | 49(1) |
| C(19) | 9842(4) | 557(4) | 811(2) | 47(1) |
| C(20) | 8547(3) | 4190(3) | 1917(2) | 41(1) |
| C(21) | 9210(4) | 5333(4) | 1573(2) | 51(1) |
| C(22) | 9000(8) | 6592(5) | 1904(4) | 109(3) |
| C(23) | 8422(12) | 7687(6) | 1750(6) | 345(16) |

Table 3. Bond lengths [\AA] and angles [$^{\circ}$] for *datos_m*.

| | |
|------------|----------|
| S(1)-O(1) | 1.506(2) |
| S(1)-C(1) | 1.781(3) |
| S(1)-C(8) | 1.804(3) |
| O(2)-C(20) | 1.424(4) |
| O(2)-H(2A) | 0.78(5) |
| C(1)-C(2) | 1.386(5) |
| C(1)-C(6) | 1.387(5) |
| C(2)-C(3) | 1.371(5) |
| C(2)-H(2) | 0.98(6) |
| C(3)-C(4) | 1.398(5) |
| C(3)-H(3) | 1.10(6) |
| C(4)-C(5) | 1.383(5) |
| C(4)-C(7) | 1.511(5) |
| C(5)-C(6) | 1.384(5) |
| C(5)-H(5) | 0.95(4) |
| C(6)-H(6) | 0.91(4) |
| C(7)-H(7A) | 0.9800 |
| C(7)-H(7B) | 0.9800 |
| C(7)-H(7C) | 0.9800 |

| | |
|--------------|----------|
| C(8)-C(9) | 1.384(5) |
| C(8)-C(13) | 1.398(4) |
| C(9)-C(10) | 1.396(5) |
| C(9)-H(9) | 0.94(4) |
| C(10)-C(11) | 1.373(6) |
| C(10)-H(10) | 0.92(5) |
| C(11)-C(12) | 1.377(5) |
| C(11)-H(11) | 0.86(5) |
| C(12)-C(13) | 1.400(5) |
| C(12)-H(12) | 0.91(4) |
| C(13)-C(14) | 1.519(4) |
| C(14)-C(20) | 1.539(5) |
| C(14)-C(15) | 1.550(4) |
| C(14)-H(14) | 1.00(4) |
| C(15)-C(16) | 1.535(5) |
| C(15)-H(15A) | 0.96(4) |
| C(15)-H(15B) | 0.90(4) |
| C(16)-C(19) | 1.521(5) |
| C(16)-C(17) | 1.524(5) |
| C(16)-C(18) | 1.533(5) |
| C(17)-H(17A) | 0.96(5) |
| C(17)-H(17B) | 1.02(6) |
| C(17)-H(17C) | 0.97(5) |
| C(18)-H(18A) | 0.92(7) |
| C(18)-H(18B) | 0.99(6) |
| C(18)-H(18C) | 0.88(5) |
| C(19)-H(19A) | 0.90(5) |
| C(19)-H(19B) | 0.92(6) |
| C(19)-H(19C) | 0.96(4) |
| C(20)-C(21) | 1.531(5) |
| C(20)-H(20) | 0.95(4) |
| C(21)-C(22) | 1.479(7) |
| C(21)-H(21A) | 1.02(5) |
| C(21)-H(21B) | 1.05(4) |
| C(22)-C(23) | 1.311(4) |
| C(22)-H(22) | 0.9500 |

| | |
|------------------|------------|
| C(23)-H(23A) | 0.9500 |
| C(23)-H(23B) | 0.9500 |
| O(1)-S(1)-C(1) | 106.10(14) |
| O(1)-S(1)-C(8) | 105.67(14) |
| C(1)-S(1)-C(8) | 98.84(15) |
| C(20)-O(2)-H(2A) | 99(4) |
| C(2)-C(1)-C(6) | 119.8(3) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 121.7(2) |
| C(6)-C(1)-S(1) | 118.4(3) |
| C(3)-C(2)-C(1) | 120.4(3) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 126(3) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 114(3) |
| C(2)-C(3)-C(4) | 120.4(4) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 120(3) |
| C(4)-C(3)-H(3) | 119(3) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 118.8(3) |
| C(5)-C(4)-C(7) | 121.5(3) |
| C(3)-C(4)-C(7) | 119.7(4) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 121.0(3) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 122(2) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 117(2) |
| C(5)-C(6)-C(1) | 119.6(3) |
| C(5)-C(6)-H(6) | 122(2) |
| C(1)-C(6)-H(6) | 118(3) |
| C(4)-C(7)-H(7A) | 109.5 |
| C(4)-C(7)-H(7B) | 109.5 |
| H(7A)-C(7)-H(7B) | 109.5 |
| C(4)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| H(7A)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| H(7B)-C(7)-H(7C) | 109.5 |
| C(9)-C(8)-C(13) | 122.3(3) |
| C(9)-C(8)-S(1) | 116.7(2) |
| C(13)-C(8)-S(1) | 121.0(2) |
| C(8)-C(9)-C(10) | 118.9(3) |
| C(8)-C(9)-H(9) | 121(2) |

| | |
|---------------------|----------|
| C(10)-C(9)-H(9) | 120(2) |
| C(11)-C(10)-C(9) | 119.8(3) |
| C(11)-C(10)-H(10) | 120(3) |
| C(9)-C(10)-H(10) | 119(3) |
| C(10)-C(11)-C(12) | 120.7(4) |
| C(10)-C(11)-H(11) | 126(3) |
| C(12)-C(11)-H(11) | 113(3) |
| C(11)-C(12)-C(13) | 121.3(3) |
| C(11)-C(12)-H(12) | 120(2) |
| C(13)-C(12)-H(12) | 119(2) |
| C(8)-C(13)-C(12) | 116.8(3) |
| C(8)-C(13)-C(14) | 122.4(3) |
| C(12)-C(13)-C(14) | 120.8(3) |
| C(13)-C(14)-C(20) | 110.7(3) |
| C(13)-C(14)-C(15) | 112.0(3) |
| C(20)-C(14)-C(15) | 111.5(3) |
| C(13)-C(14)-H(14) | 112(2) |
| C(20)-C(14)-H(14) | 103(2) |
| C(15)-C(14)-H(14) | 107(2) |
| C(16)-C(15)-C(14) | 117.6(3) |
| C(16)-C(15)-H(15A) | 110(2) |
| C(14)-C(15)-H(15A) | 110(2) |
| C(16)-C(15)-H(15B) | 102(2) |
| C(14)-C(15)-H(15B) | 112(2) |
| H(15A)-C(15)-H(15B) | 104(3) |
| C(19)-C(16)-C(17) | 108.7(3) |
| C(19)-C(16)-C(18) | 109.0(3) |
| C(17)-C(16)-C(18) | 109.1(3) |
| C(19)-C(16)-C(15) | 112.3(3) |
| C(17)-C(16)-C(15) | 107.6(3) |
| C(18)-C(16)-C(15) | 110.1(3) |
| C(16)-C(17)-H(17A) | 112(3) |
| C(16)-C(17)-H(17B) | 110(3) |
| H(17A)-C(17)-H(17B) | 115(4) |
| C(16)-C(17)-H(17C) | 113(3) |
| H(17A)-C(17)-H(17C) | 103(4) |

| | |
|---------------------|----------|
| H(17B)-C(17)-H(17C) | 103(4) |
| C(16)-C(18)-H(18A) | 116(4) |
| C(16)-C(18)-H(18B) | 115(3) |
| H(18A)-C(18)-H(18B) | 104(5) |
| C(16)-C(18)-H(18C) | 109(3) |
| H(18A)-C(18)-H(18C) | 106(5) |
| H(18B)-C(18)-H(18C) | 106(4) |
| C(16)-C(19)-H(19A) | 108(3) |
| C(16)-C(19)-H(19B) | 104(3) |
| H(19A)-C(19)-H(19B) | 110(4) |
| C(16)-C(19)-H(19C) | 119(2) |
| H(19A)-C(19)-H(19C) | 104(4) |
| H(19B)-C(19)-H(19C) | 112(4) |
| O(2)-C(20)-C(21) | 112.2(3) |
| O(2)-C(20)-C(14) | 111.7(3) |
| C(21)-C(20)-C(14) | 112.3(3) |
| O(2)-C(20)-H(20) | 102(2) |
| C(21)-C(20)-H(20) | 109(2) |
| C(14)-C(20)-H(20) | 109(2) |
| C(22)-C(21)-C(20) | 113.2(4) |
| C(22)-C(21)-H(21A) | 107(3) |
| C(20)-C(21)-H(21A) | 111(3) |
| C(22)-C(21)-H(21B) | 111(2) |
| C(20)-C(21)-H(21B) | 111(2) |
| H(21A)-C(21)-H(21B) | 102(4) |
| C(23)-C(22)-C(21) | 135.0(8) |
| C(23)-C(22)-H(22) | 112.5 |
| C(21)-C(22)-H(22) | 112.5 |
| C(22)-C(23)-H(23A) | 120.0 |
| C(22)-C(23)-H(23B) | 120.0 |
| H(23A)-C(23)-H(23B) | 120.0 |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| S(1) | 35(1) | 45(1) | 34(1) | 2(1) | -1(1) | 2(1) |
| O(1) | 43(1) | 44(1) | 42(1) | -1(1) | -8(1) | 7(1) |
| O(2) | 42(1) | 64(2) | 37(1) | -5(1) | 3(1) | -5(1) |
| C(1) | 41(2) | 39(2) | 36(1) | -1(1) | -2(1) | -2(1) |
| C(2) | 42(2) | 42(2) | 51(2) | 7(2) | 7(2) | -4(1) |
| C(3) | 52(2) | 47(2) | 50(2) | -1(2) | 3(2) | 0(1) |
| C(4) | 59(2) | 43(2) | 38(2) | -3(1) | -2(2) | 2(1) |
| C(5) | 62(2) | 40(2) | 42(2) | 7(2) | -1(2) | -2(1) |
| C(6) | 49(2) | 47(2) | 34(1) | 10(2) | 4(2) | -2(1) |
| C(7) | 82(3) | 48(2) | 68(3) | -1(2) | 7(2) | 8(2) |
| C(8) | 34(1) | 45(2) | 36(2) | 4(1) | 0(1) | 3(1) |
| C(9) | 35(2) | 54(2) | 45(2) | 5(2) | 1(2) | 0(1) |
| C(10) | 39(2) | 57(2) | 50(2) | 9(2) | 11(2) | -3(1) |
| C(11) | 44(2) | 62(2) | 35(2) | 8(2) | 4(1) | 0(2) |
| C(12) | 37(2) | 60(2) | 35(2) | 5(2) | -2(2) | 2(1) |
| C(13) | 35(2) | 48(2) | 32(1) | -1(1) | 2(1) | 3(1) |
| C(14) | 34(1) | 47(2) | 29(2) | 4(1) | -1(1) | -2(1) |
| C(15) | 38(2) | 43(2) | 33(1) | 4(2) | 0(1) | -5(1) |
| C(16) | 35(2) | 44(2) | 38(2) | 6(1) | -2(1) | -1(1) |
| C(17) | 39(2) | 53(2) | 44(2) | 1(2) | -2(2) | 1(1) |
| C(18) | 50(2) | 63(2) | 35(2) | 8(2) | 5(2) | -4(2) |
| C(19) | 40(2) | 50(2) | 51(2) | -7(2) | 0(2) | -2(1) |
| C(20) | 41(2) | 47(2) | 37(2) | -3(1) | 2(1) | -1(1) |
| C(21) | 61(2) | 46(2) | 45(2) | 2(2) | 8(2) | -1(2) |
| C(22) | 174(7) | 52(3) | 100(4) | -1(3) | 76(5) | 2(3) |
| C(23) | 650(40) | 78(5) | 304(18) | -79(8) | 370(20) | -119(11) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|----------|----------|--------|
| H(7A) | 4101 | 8096 | 1098 | 99 |
| H(7B) | 3623 | 7470 | 1769 | 99 |
| H(7C) | 2768 | 7295 | 1125 | 99 |
| H(22) | 9371 | 6613 | 2327 | 131 |
| H(23A) | 8015 | 7779 | 1338 | 415 |
| H(23B) | 8409 | 8388 | 2051 | 415 |
| H(2) | 4390(50) | 2930(50) | 1420(30) | 72(14) |
| H(2A) | 9650(50) | 4300(40) | 2540(30) | 55(13) |
| H(3) | 3070(60) | 4910(50) | 1690(30) | 83(16) |
| H(5) | 5830(40) | 6920(40) | 580(20) | 42(9) |
| H(6) | 6840(40) | 4980(40) | 340(20) | 44(10) |
| H(9) | 5120(40) | 370(40) | 1240(20) | 42(9) |
| H(10) | 5220(50) | -480(40) | 2290(20) | 59(13) |
| H(11) | 7060(40) | 20(40) | 2910(20) | 55(12) |
| H(12) | 8480(40) | 1470(30) | 2625(18) | 29(8) |
| H(14) | 8640(30) | 3160(30) | 1084(18) | 34(8) |
| H(15A) | 10720(40) | 3050(40) | 1769(18) | 35(9) |
| H(15B) | 10190(30) | 1790(30) | 1960(19) | 26(8) |
| H(17A) | 11830(40) | 340(40) | 1640(20) | 51(11) |
| H(17B) | 12530(50) | 660(50) | 930(30) | 74(14) |
| H(17C) | 12570(50) | 1590(50) | 1530(30) | 67(14) |
| H(18A) | 11650(60) | 3200(60) | 610(30) | 97(18) |
| H(18B) | 11450(50) | 2130(50) | 120(30) | 78(16) |
| H(18C) | 10350(40) | 2940(40) | 380(20) | 45(10) |
| H(19A) | 10270(50) | 90(50) | 510(30) | 58(12) |
| H(19B) | 9680(50) | 50(50) | 1170(30) | 65(14) |
| H(19C) | 9060(40) | 800(40) | 590(20) | 42(9) |
| H(20) | 7640(30) | 4370(30) | 1956(18) | 33(8) |
| H(21A) | 10190(50) | 5190(40) | 1540(20) | 61(12) |
| H(21B) | 8930(40) | 5380(40) | 1080(20) | 42(9) |

Table 6. Torsion angles [°] for datos_m.

| | |
|-------------------------|-----------|
| O(1)-S(1)-C(1)-C(2) | 57.5(3) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(2) | -51.7(3) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(6) | -118.3(3) |
| C(8)-S(1)-C(1)-C(6) | 132.5(3) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | 1.7(5) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | -174.0(3) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | -0.9(6) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | -1.1(6) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(7) | 179.2(4) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | 2.3(5) |
| C(7)-C(4)-C(5)-C(6) | -178.0(4) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | -1.5(5) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | -0.6(5) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | 175.3(3) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(9) | -10.5(3) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(9) | 99.1(3) |
| O(1)-S(1)-C(8)-C(13) | 167.8(3) |
| C(1)-S(1)-C(8)-C(13) | -82.6(3) |
| C(13)-C(8)-C(9)-C(10) | 1.7(5) |
| S(1)-C(8)-C(9)-C(10) | -180.0(3) |
| C(8)-C(9)-C(10)-C(11) | 0.8(5) |
| C(9)-C(10)-C(11)-C(12) | -1.5(6) |
| C(10)-C(11)-C(12)-C(13) | -0.2(6) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(12) | -3.3(5) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(12) | 178.4(3) |
| C(9)-C(8)-C(13)-C(14) | 177.8(3) |
| S(1)-C(8)-C(13)-C(14) | -0.5(4) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(8) | 2.6(5) |
| C(11)-C(12)-C(13)-C(14) | -178.5(3) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(20) | 104.6(3) |
| C(12)-C(13)-C(14)-C(20) | -74.3(4) |
| C(8)-C(13)-C(14)-C(15) | -130.3(3) |

| | |
|-------------------------|-----------|
| C(12)-C(13)-C(14)-C(15) | 50.9(4) |
| C(13)-C(14)-C(15)-C(16) | 88.5(3) |
| C(20)-C(14)-C(15)-C(16) | -146.8(3) |
| C(14)-C(15)-C(16)-C(19) | -49.9(4) |
| C(14)-C(15)-C(16)-C(17) | -169.5(3) |
| C(14)-C(15)-C(16)-C(18) | 71.8(4) |
| C(13)-C(14)-C(20)-O(2) | 73.0(3) |
| C(15)-C(14)-C(20)-O(2) | -52.5(4) |
| C(13)-C(14)-C(20)-C(21) | -160.0(3) |
| C(15)-C(14)-C(20)-C(21) | 74.5(4) |
| O(2)-C(20)-C(21)-C(22) | -55.2(6) |
| C(14)-C(20)-C(21)-C(22) | 178.0(5) |
| C(20)-C(21)-C(22)-C(23) | -116.5(9) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for datos_m [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | $\angle(\text{DHA})$ |
|---------------------|---------|----------|----------|----------------------|
| O(2)-H(2A)...O(1)#1 | 0.78(5) | 2.04(5) | 2.785(4) | 162(5) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $y+1, -x+1, z+1/4$

Compuesto **117a**

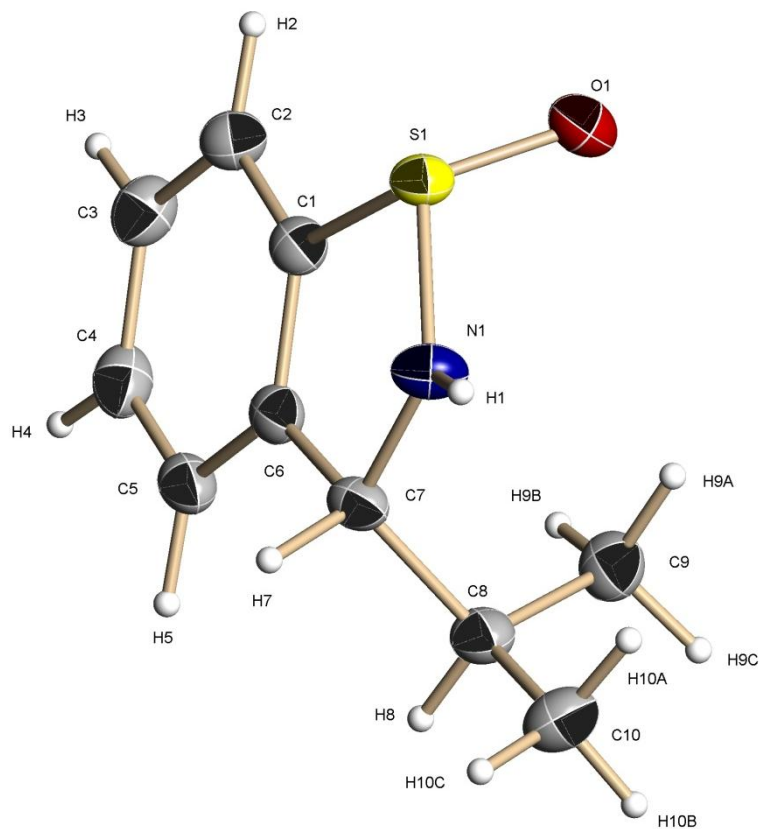


Table 1. Crystal data and structure refinement for datos_m.

Project name: 2010_B Carmen_Maestro Ciclacion iPr 100K NE 131_00323

Project path: F:\2010_B\Carmen_Maestro\131_00323\work\datos_m.*

| | | |
|----------------------|----------------------------|-----------------------|
| Identification code | datos_m | |
| Empirical formula | C10 H13 N O S | |
| Formula weight | 195.27 | |
| Temperature | 100(2) K | |
| Wavelength | 1.54178 Å | |
| Crystal system | Orthorhombic | |
| Space group | P2(1)2(1)2(1) | |
| Unit cell dimensions | a = 7.5317(5) Å | $\alpha = 90^\circ$. |
| | b = 8.8235(6) Å | $\beta = 90^\circ$. |
| | c = 15.0974(9) Å | $\gamma = 90^\circ$. |
| Volume | 1003.31(11) Å ³ | |
| Z | 4 | |
| Density (calculated) | 1.293 Mg/m ³ | |

| | |
|-----------------------------------|---|
| Absorption coefficient | 2.533 mm ⁻¹ |
| F(000) | 416 |
| Crystal size | 0.25 x 0.12 x 0.12 mm ³ |
| Theta range for data collection | 5.81 to 70.94°. |
| Index ranges | -8<=h<=8, -10<=k<=10, -18<=l<=17 |
| Reflections collected | 10128 |
| Independent reflections | 1896 [R(int) = 0.0327] |
| Completeness to theta = 70.94° | 98.5 % |
| Absorption correction | Semi-empirical from equivalents |
| Refinement method | Full-matrix least-squares on F ² |
| Data / restraints / parameters | 1896 / 0 / 170 |
| Goodness-of-fit on F ² | 1.087 |
| Final R indices [I>2sigma(I)] | R1 = 0.0249, wR2 = 0.0667 |
| R indices (all data) | R1 = 0.0251, wR2 = 0.0670 |
| Absolute structure parameter | 0.027(15) |
| Largest diff. peak and hole | 0.231 and -0.153 e.Å ⁻³ |

Table 2. Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for datos_m. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

| | x | y | z | U(eq) |
|-------|---------|---------|---------|-------|
| S(1) | 7783(1) | 7406(1) | 9035(1) | 24(1) |
| C(1) | 8152(2) | 6584(2) | 7968(1) | 24(1) |
| C(2) | 9736(2) | 6691(2) | 7503(1) | 28(1) |
| C(3) | 9844(2) | 5936(2) | 6692(1) | 31(1) |
| C(4) | 8392(2) | 5122(2) | 6375(1) | 31(1) |
| C(5) | 6818(2) | 5047(2) | 6846(1) | 27(1) |
| C(6) | 6697(2) | 5795(2) | 7660(1) | 24(1) |
| C(7) | 5128(2) | 5832(2) | 8272(1) | 24(1) |
| C(8) | 4480(2) | 4251(2) | 8559(1) | 28(1) |
| C(9) | 5965(2) | 3303(2) | 8958(1) | 33(1) |
| C(10) | 2905(2) | 4380(2) | 9186(1) | 36(1) |
| N(1) | 5720(2) | 6797(1) | 9005(1) | 28(1) |
| O(1) | 8883(1) | 6524(1) | 9673(1) | 31(1) |

Table 3. Bond lengths [Å] and angles [°] for datos_m.

| | |
|----------------|------------|
| S(1)-O(1) | 1.4901(11) |
| S(1)-N(1) | 1.6443(12) |
| S(1)-C(1) | 1.7875(14) |
| C(1)-C(6) | 1.379(2) |
| C(1)-C(2) | 1.388(2) |
| C(2)-C(3) | 1.396(2) |
| C(2)-H(2) | 0.954(18) |
| C(3)-C(4) | 1.393(2) |
| C(3)-H(3) | 0.91(2) |
| C(4)-C(5) | 1.384(2) |
| C(4)-H(4) | 0.94(2) |
| C(5)-C(6) | 1.397(2) |
| C(5)-H(5) | 0.99(2) |
| C(6)-C(7) | 1.501(2) |
| C(7)-N(1) | 1.4652(19) |
| C(7)-C(8) | 1.540(2) |
| C(7)-H(7) | 1.00(2) |
| C(8)-C(9) | 1.520(2) |
| C(8)-C(10) | 1.522(2) |
| C(8)-H(8) | 0.95(2) |
| C(9)-H(9A) | 0.99(2) |
| C(9)-H(9B) | 1.00(2) |
| C(9)-H(9C) | 1.01(2) |
| C(10)-H(10A) | 0.99(2) |
| C(10)-H(10B) | 0.94(2) |
| C(10)-H(10C) | 0.96(2) |
| N(1)-H(1) | 0.88(2) |
| O(1)-S(1)-N(1) | 111.88(7) |
| O(1)-S(1)-C(1) | 106.50(6) |
| N(1)-S(1)-C(1) | 89.42(7) |
| C(6)-C(1)-C(2) | 123.10(13) |

| | |
|-------------------|------------|
| C(6)-C(1)-S(1) | 112.65(11) |
| C(2)-C(1)-S(1) | 124.24(12) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 117.52(15) |
| C(1)-C(2)-H(2) | 121.3(10) |
| C(3)-C(2)-H(2) | 121.1(10) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 120.09(15) |
| C(4)-C(3)-H(3) | 119.7(12) |
| C(2)-C(3)-H(3) | 120.2(12) |
| C(5)-C(4)-C(3) | 121.36(14) |
| C(5)-C(4)-H(4) | 120.5(13) |
| C(3)-C(4)-H(4) | 118.1(13) |
| C(4)-C(5)-C(6) | 119.00(14) |
| C(4)-C(5)-H(5) | 118.9(11) |
| C(6)-C(5)-H(5) | 122.1(11) |
| C(1)-C(6)-C(5) | 118.92(14) |
| C(1)-C(6)-C(7) | 114.00(12) |
| C(5)-C(6)-C(7) | 127.07(13) |
| N(1)-C(7)-C(6) | 103.76(12) |
| N(1)-C(7)-C(8) | 114.20(12) |
| C(6)-C(7)-C(8) | 113.77(13) |
| N(1)-C(7)-H(7) | 109.5(11) |
| C(6)-C(7)-H(7) | 107.4(11) |
| C(8)-C(7)-H(7) | 107.9(11) |
| C(9)-C(8)-C(10) | 111.61(14) |
| C(9)-C(8)-C(7) | 112.14(12) |
| C(10)-C(8)-C(7) | 110.75(13) |
| C(9)-C(8)-H(8) | 109.2(12) |
| C(10)-C(8)-H(8) | 106.2(12) |
| C(7)-C(8)-H(8) | 106.6(12) |
| C(8)-C(9)-H(9A) | 110.0(12) |
| C(8)-C(9)-H(9B) | 110.1(12) |
| H(9A)-C(9)-H(9B) | 110.2(17) |
| C(8)-C(9)-H(9C) | 112.4(11) |
| H(9A)-C(9)-H(9C) | 104.9(15) |
| H(9B)-C(9)-H(9C) | 109.2(16) |
| C(8)-C(10)-H(10A) | 110.4(13) |

| | |
|---------------------|------------|
| C(8)-C(10)-H(10B) | 113.5(12) |
| H(10A)-C(10)-H(10B) | 104.7(17) |
| C(8)-C(10)-H(10C) | 111.8(12) |
| H(10A)-C(10)-H(10C) | 111.5(17) |
| H(10B)-C(10)-H(10C) | 104.6(18) |
| C(7)-N(1)-S(1) | 119.87(10) |
| C(7)-N(1)-H(1) | 119.8(14) |
| S(1)-N(1)-H(1) | 119.4(14) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 4. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12}]$

| | U ¹¹ | U ²² | U ³³ | U ²³ | U ¹³ | U ¹² |
|-------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| S(1) | 23(1) | 23(1) | 26(1) | -5(1) | 0(1) | -3(1) |
| C(1) | 27(1) | 19(1) | 26(1) | -1(1) | -2(1) | 1(1) |
| C(2) | 27(1) | 26(1) | 31(1) | -2(1) | 0(1) | -2(1) |
| C(3) | 36(1) | 29(1) | 29(1) | -1(1) | 8(1) | 1(1) |
| C(4) | 45(1) | 25(1) | 24(1) | -1(1) | 1(1) | 1(1) |
| C(5) | 35(1) | 21(1) | 26(1) | -1(1) | -7(1) | -1(1) |
| C(6) | 27(1) | 19(1) | 26(1) | 2(1) | -4(1) | 2(1) |
| C(7) | 23(1) | 21(1) | 29(1) | -2(1) | -6(1) | 1(1) |
| C(8) | 30(1) | 23(1) | 30(1) | -2(1) | -3(1) | -4(1) |
| C(9) | 39(1) | 24(1) | 35(1) | 1(1) | -2(1) | 2(1) |
| C(10) | 32(1) | 32(1) | 44(1) | 2(1) | 5(1) | -5(1) |
| N(1) | 20(1) | 28(1) | 36(1) | -10(1) | 3(1) | 0(1) |
| O(1) | 27(1) | 37(1) | 28(1) | -5(1) | -3(1) | 0(1) |

Table 5. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for datos_m.

| | x | y | z | U(eq) |
|--------|-----------|----------|----------|-------|
| H(1) | 4930(30) | 7180(20) | 9374(14) | 37(5) |
| H(2) | 10730(20) | 7220(20) | 7739(11) | 24(4) |
| H(3) | 10850(30) | 5990(20) | 6362(13) | 30(4) |
| H(4) | 8490(30) | 4650(20) | 5821(14) | 37(5) |
| H(5) | 5810(30) | 4480(20) | 6591(13) | 30(5) |
| H(7) | 4140(30) | 6340(20) | 7950(13) | 30(5) |
| H(8) | 4050(30) | 3760(20) | 8039(14) | 34(5) |
| H(9A) | 6470(30) | 3820(20) | 9481(13) | 37(5) |
| H(9B) | 6910(30) | 3120(20) | 8507(14) | 40(5) |
| H(9C) | 5530(30) | 2300(20) | 9190(13) | 34(5) |
| H(10A) | 3270(30) | 4860(20) | 9747(15) | 39(5) |
| H(10B) | 2430(30) | 3440(20) | 9357(12) | 32(5) |
| H(10C) | 1930(30) | 4900(20) | 8918(14) | 36(5) |

Table 6. Torsion angles [°] for datos_m.

| | |
|----------------------|-------------|
| O(1)-S(1)-C(1)-C(6) | 108.96(11) |
| N(1)-S(1)-C(1)-C(6) | -3.73(11) |
| O(1)-S(1)-C(1)-C(2) | -69.74(14) |
| N(1)-S(1)-C(1)-C(2) | 177.56(14) |
| C(6)-C(1)-C(2)-C(3) | -1.1(2) |
| S(1)-C(1)-C(2)-C(3) | 177.49(11) |
| C(1)-C(2)-C(3)-C(4) | 0.4(2) |
| C(2)-C(3)-C(4)-C(5) | 0.4(2) |
| C(3)-C(4)-C(5)-C(6) | -0.5(2) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(5) | 0.9(2) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(5) | -177.80(10) |
| C(2)-C(1)-C(6)-C(7) | -179.94(14) |
| S(1)-C(1)-C(6)-C(7) | 1.34(16) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(1) | -0.1(2) |
| C(4)-C(5)-C(6)-C(7) | -179.10(14) |
| C(1)-C(6)-C(7)-N(1) | 2.17(16) |
| C(5)-C(6)-C(7)-N(1) | -178.77(13) |
| C(1)-C(6)-C(7)-C(8) | -122.52(14) |
| C(5)-C(6)-C(7)-C(8) | 56.54(19) |
| N(1)-C(7)-C(8)-C(9) | -64.96(17) |
| C(6)-C(7)-C(8)-C(9) | 53.92(18) |
| N(1)-C(7)-C(8)-C(10) | 60.43(17) |
| C(6)-C(7)-C(8)-C(10) | 179.31(13) |
| C(6)-C(7)-N(1)-S(1) | -5.46(15) |
| C(8)-C(7)-N(1)-S(1) | 118.96(13) |
| O(1)-S(1)-N(1)-C(7) | -102.08(12) |
| C(1)-S(1)-N(1)-C(7) | 5.50(11) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 7. Hydrogen bonds for datos_m [\AA and $^\circ$].

| D-H...A | d(D-H) | d(H...A) | d(D...A) | $\angle(\text{DHA})$ |
|--------------------|---------|----------|------------|----------------------|
| N(1)-H(1)...O(1)#1 | 0.88(2) | 2.00(2) | 2.8454(17) | 160.3(19) |

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

#1 $x-1/2, -y+3/2, -z+2$